

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología**



**TESIS DOCTORAL**

**Capacidad predictiva de un modelo corneal estructural y biomecánico  
sobre las medidas de la presión intraocular**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Paula Bañeros Rojas**

**Directores**

**José María Martínez de la Casa Borrelia**

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**

**Luis Jáñez Escalada**

**Madrid, 2018**



UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

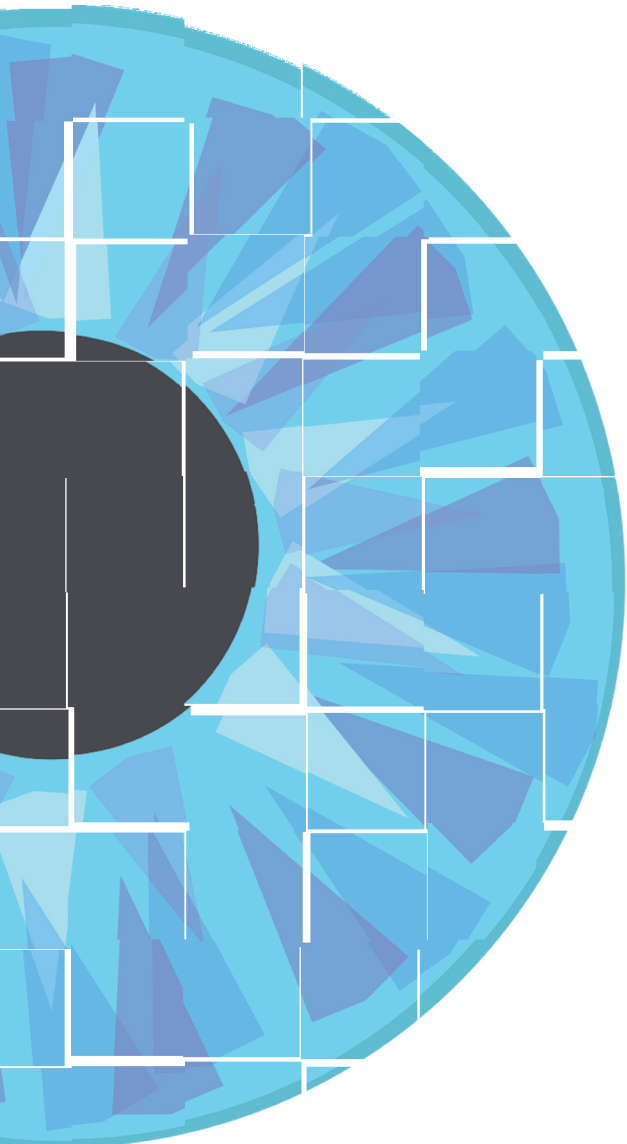
**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología

TESIS DOCTORAL

**CAPACIDAD PREDICTIVA  
DE UN MODELO CORNEAL ESTRUCTURAL Y BIOMECÁNICO  
SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR**



**Paula Bañeros Rojas**  
**Madrid 2017**

Bajo la dirección de los Doctores:

José M<sup>a</sup> Martínez de la Casa Borrelia

Luis Jáñez Escalada

Federico Sáenz-Francés San Baldomero

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN**

**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN MODELO  
CORNEAL ESTRUCTURAL Y BIOMECÁNICO SOBRE  
LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**Paula Bañeros Rojas**

**Madrid 2017**





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN**  
**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA Y OTORRINOLARINGOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**  
**CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN MODELO CORNEAL**  
**ESTRUCTURAL Y BIOMECÁNICO SOBRE LAS MEDIDAS DE LA**  
**PRESIÓN INTRAOCULAR**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

**Paula Bañeros Rojas**

Bajo la dirección de los doctores:

**José María Martínez de la Casa Borrelia**

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**

**Luis Jáñez Escalada**

Madrid 2017



**CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN MODELO  
CORNEAL ESTRUCTURAL Y BIOMECÁNICO  
SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN  
INTRAOCULAR**



**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología**

**Paula Bañeros Rojas**

**Madrid, 2017**



**José María Martínez de la Casa Borrelia**, Facultativo Especialista en Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos y Profesor Titular del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

**Federico Sáenz-Francés San Baldomero**, Facultativo Especialista en Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, como director,

**Y Luis Jáñez Escalada**, Catedrático de Psicología Matemática del Departamento de Instituto de Tecnología del Conocimiento de la Universidad Complutense de Madrid.

#### CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “CAPACIDAD PREDICTIVA DE UN MODELO CORNEAL ESTRUCTURAL Y BIOMECÁNICO SOBRE LAS MEDIDAS DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Paula Bañeros Rojas desde el año 2011 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a doce de Diciembre de dos mil dieciséis.

Jose María Martínez de la Casa    Federico Sáenz-Francés    Luis Jáñez Escalada



# **AGRADECIMIENTOS**





## **AGRADECIMIENTOS**

Al director de la presente Tesis Doctoral el Prof José María Martínez de la Casa, por su tiempo dedicado en la realización y corrección de este trabajo y por su gran aportación en mi formación como oftalmóloga.

Al director de la presente Tesis Doctoral, el Prof Luis Jáñez Escalada, por su ayuda con el complejo procedimiento de la segmentación corneal y su paciencia en enseñarme la comprensión de la misma.

Al director de la presente Tesis Doctoral, el Dr. Federico Sáenz Francés, por su motivación constante, su ayuda incalculable, su ánimo en los momentos difíciles y su disponibilidad.

A todos los adjuntos del Hospital Clínico San Carlos por enseñarme esta preciosa profesión.

Al Prof García Feijoó por estimular siempre la investigación y la formación de los residentes y por darme la oportunidad de realizar este trabajo.

A Ricardo Cuiña, cirujano excepcional y gran docente, siempre dije que algún día me encantaría operar como tú.

A Rosalía Méndez, por tu apoyo incondicional y porque eres un ejemplo de mujer en todos los aspectos.

A Sofía García Sáenz por su paciencia y cariño durante mi formación y porque siempre has confiado en mí.

A Maite Iradier, brillante profesional, por todo lo que me has enseñado y tengo la suerte de poder seguir aprendiendo de ti.

A Cristina Niño por tu cariño, tu buen humor, tu pensamiento siempre positivo.

A todos los residentes que compartieron esos cuatro magníficos años conmigo. Por todo lo aprendido, por las risas y lágrimas que compartimos, los bailes, las guardias, los congresos. Ha sido un placer aprender con vosotros, pero sobretudo de vosotros.

A Clara, mi gran apoyo, mi hermana, porque no se puede ser más buena persona ni profesional.

A Johnny por tu amistad y cariño que sé que seguiremos manteniendo toda la vida.

A Jorge, porque mi residencia no habría sido completa sin ti. Te admiro.

A Nati, mi hermanita pequeña, de una enorme belleza interior, con la que no necesito comunicarme con palabras.

A Juan, Raquel, Mercedes, Marta, Laura, Eli, Sara, Patricia: por vuestra paciencia infinita y vuestra dedicación.

A Claudia, Marina, Pilar, Gabi, Lucia, Alejandra: por lo vivido juntos y por vuestra ansia de aprender manifestada en preguntas infinitas que me obligaban a seguir estudiando.

A mis amigas Cristina, Ana y Sara, por vuestro apoyo durante tantos años y por el largo camino que hemos recorrido juntas.

Pero sobretudo quiero agradecer a mis padres, a mi hermano Nacho y a mi marido Jesús, porque han confiado siempre en mí y han sacrificado mucho para que yo consiga siempre lo que me propongo.

Y a ti Ata, que sé que desde el cielo me acompañas siempre.

# ÍNDICE

---



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>9</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>13</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>19</b>
<b>DIVULGACIÓN CIENTÍFICA .....</b>	<b>23</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>29</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>39</b>
<b>ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS.....</b>	<b>49</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>55</b>
<b>1. FISIOLÓGÍA DEL HUMOR ACUOSO.....</b>	<b>57</b>
1.1 Formación del humor acuoso .....	60
1.2 Drenaje del humor acuoso.....	61
1.3 Regulación de la producción y eliminación .....	63
<b>2. PRESIÓN INTRAOCULAR .....</b>	<b>65</b>
<b>3. TONOMETRÍA.....</b>	<b>66</b>
3.1. Tonometría de Aplanación.....	67
3.2 Tonometría de Rebote.....	70
3.3 Tonometría de Contorno Dinámico.....	74
3.4 Analizador de Respuesta Ocular .....	76
3.5 Tonómetro Corvis ST .....	79
3.6 Tonómetros Transpalpebrales .....	82
<b>4. LA CÓRNEA.....</b>	<b>83</b>
4.1 Anatomía, Fisiología e Histología .....	83

4.2 Espesor Corneal Central en la Toma de Presión Intraocular .....	84
4.3 Biomecánica Corneal .....	87
5. PENTACAM™ .....	93
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>99</b>
JUSTIFICACIÓN .....	101
HIPÓTESIS .....	104
OBJETIVOS.....	105
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>107</b>
1. MATERIAL .....	109
2. MÉTODOS .....	112
2.1 Diseño del Estudio .....	112
2.2 Selección de la Muestra .....	113
3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	116
4. HISTORIA CLÍNICA Y PROTOCOLO EXPLORATORIO (ANEXO III) .....	117
4.1 Historia Clínica .....	117
4.2 Protocolo Exploratorio .....	117
5. PROCESAMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA .....	119
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	123
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>133</b>
1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....	135
2. RESULTADOS OBJETIVO I .....	136
3. RESULTADOS OBJETIVO II .....	143
4. RESULTADOS OBJETIVO III .....	148
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>163</b>
1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	166
1.1 Características de la población a estudio.....	166

1.2 Discusión respecto a la PIO y la relación con el ECC .....	167
1.3 Discusión respecto a los parámetros corneales y las fórmulas predictoras de la PIO de GAT y PRO .....	174
1.4 Discusión respecto a la segmentacion corneal .....	179
<b>2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>183</b>
<b>REPERCUSIÓN Y APORTACIONES ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO ....</b>	<b>185</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>189</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>193</b>
ANEXO I: RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA .....	195
ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	196
ANEXO III: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS .....	200
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>203</b>





# **ABREVIATURAS**



# ABREVIATURAS

**CH:** Histéresis corneal

**CRF:** Factor de resistencia corneal

**CST:** Tonómetro de no contacto Corvis ST

**DE:** Desviación estándar

**ECC:** Espesor corneal central

**GAT:** Tonometría de aplanación de Goldmann

**HA:** Humor acuoso

**IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%

**mmHg:** milímetros de mercurio

**nm:** nanómetros

**OD:** Ojo derecho

**OI:** Ojo izquierdo

**ORA:** Analizador de respuesta ocular

**PIO:** Presión intraocular

**PIOCor:** Presión intraocular tomada con tonómetro Corvis ST

**PRO:** Tonometría de rebote Icare Pro

**TCD:** Tonómetro de contorno dinámico o de Pascal



# **DIVULGACIÓN CIENTÍFICA**



# DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

## Artículos

- Bañeros Rojas P, Martinez de la Casa JM, Arribas Pardo P, Berrozpe Villabona C, Toro Utrera P, García-Feijoó J. Comparison between Goldmann, Icare Pro and Corvis ST tonometry. Arch Soc Esp Oftalmol. 2014; 89(7):260-4.
- Perucho Gonzalez L, Martinez de la Casa JM, Morales Fernández L, Bañeros Rojas P, Sáenz-Francés F, García Feijoó J. Intraocular pressure and biomechanical corneal properties measure by ocular response analyser in patients with primary congenital glaucoma. Acta Ophthalmol. 2016; 94(5):e293-7

## Congresos internacionales

- Bañeros Rojas P, Martinez de la Casa JM, Toro Utrera P, Berrozpe Villabona C, García Sáenz S, García-Feijoó J. Concordance between the new non-contact tonometer Corvis ST and the Ocular Response Analyzer and the comparison with Goldmann tonometer. V World Glaucoma Congress (Vancouver 2013)

**Congresos nacionales**

- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Toro Utrera P, Sáenz Francés F, García Sáenz S, García Feijoó J. Efecto de la biomecánica corneal en la tonometría de aplanación y de rebote. 10º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma (Madrid 2015)
- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Toro Utrera P, Sáenz-Francés F, Berrozpe Villabona C. Efecto de la biomecánica corneal en la tonometría de aplanación. Reunión Anual Sociedad Oftalmológica de Madrid (Madrid 2014)
- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Berrozpe Villabona C, Arribas Pardo P, Toro Utrera P, Sáenz Francés F. Análisis comparativo de la paquimetría con paquímetro ultrasónico, Pentacam y tonometría de no contacto Corvis ST. 9º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma (Murcia 2014)
- Bañeros Rojas P, Peraza Nieves J. Concordancia entre la tonometría de no contacto Corvis ST y el Analizados de Respuesta Ocular y su comparación con tonometría de aplanación de Goldmann. XVII Jornadas Nacionales para Médicos Residentes en Oftalmología. (Córdoba 2014)
- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Toro Utrera P, Berrozpe Villabona C, Méndez Hernández C, García Feijoó J. Concordancia entre la tonometría de aplanación de Goldmann y la tonometría de no contacto con tecnología Scheimpflug (Corvis ST). 8º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. (Córdoba 2013)
- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Toro Utrera P, Arribas Pardo P, Sáenz Francés F, García Feijoó J. Analizador de respuesta ocular versus



Corvis ST en la medida de la presión intraocular. 8º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma. (Córdoba 2013)

- Bañeros Rojas P, Martínez de la Casa JM, Arribas Pardo P, Berrozpe Villabona C, Toro Utrera P, García Feijoó J. Concordancia entre la tonometría de Goldmann, Icare Pro y de no contacto Corvis ST. 89 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (Santa Cruz de Tenerife., 2013)
- Toro Utrera P, Martínez de la Casa JM, Bañeros Rojas P, Méndez Hernández C, Díaz Valle D, García Feijoó J. Reproducibilidad de la medición de la presión intraocular y la paquimetría en sujetos sanos con tonómetro de aire Corvis ST. 28 Congreso de la SECOIR. (Barcelona 2013)



## **RESUMEN**

---



# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

El aumento de la presión intraocular ha demostrado ser el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión del glaucoma. Por ello es necesario disponer de dispositivos de medida de la presión intraocular que sean fiables, exactos, reproducibles, no invasivos, fáciles y rápidos de utilizar en la práctica clínica diaria. La tonometría de aplanación de Goldmann (GAT) continúa siendo el método más usado a día de hoy para la toma de la presión intraocular. Diversos estudios han demostrado las limitaciones de dicha tonometría y su dependencia de las propiedades biomecánicas corneales.

Numerosos tonómetros se han desarrollado en los últimos años con la finalidad de solventar las limitaciones inherentes a GAT, tales como la dependencia del espesor corneal central (ECC) y otras características morfométricas de la córnea, sin embargo, a día de hoy no existe un tonómetro que sea totalmente independiente de las propiedades corneales.

El Analizador de Respuesta Ocular (ORA) nos ofrece dos parámetros de deformabilidad corneal: la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF). Recientemente se ha desarrollado un nuevo tonómetro y paquímetro llamado Corvis ST (CST) que incorpora una cámara Scheimpflug y además proporciona numerosos parámetros de deformabilidad corneal que determina tras la deformación de la córnea producida por un impulso de aire.

El grosor corneal además de ser un factor de confusión ya que altera los valores de PIO de los principales tonómetros, ha demostrado ser un factor de riesgo

independiente tanto para el desarrollo como para la progresión del glaucoma. Sin embargo, la mayoría de los estudios se central únicamente en el ECC sin considerar el conjunto de la córnea.

Los objetivos de nuestro trabajo son los siguientes:

### 1. PRESIÓN INTRAOCULAR Y ESPESOR CORNEAL CENTRAL

Comparación de la presión intraocular medida mediante tonometría de rebote Icare Pro (PRO), ORA, CST y GAT en pacientes sanos y la relación de cada tonómetro con el ECC. Relación del ECC medido con CST, paquímetro ultrasónico (PAQUS) y Pentacam.

### 2. BIOMECÁNICA CORNEAL Y FÓRMULA PREDICTORA PIO

Comparación de los diferentes parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por el ORA y el CST. Influencia de los parámetros de deformabilidad corneal medidos con el ORA y el CST, así como la curvatura corneal medida con Pentacam, en la medida de la PIO medida con GAT y PRO en pacientes sanos, generándose en ambos casos una fórmula predictora de la PIO.

### 3. SEGMENTACIÓN CORNEAL

Basándonos en un modelo de segmentación del grosor corneal, determinar la influencia del grosor medio corneal y el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación sobre la tonometría CST y los diferentes parámetros de deformabilidad corneal del ORA y el CST en pacientes sanos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio transversal. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Anexo I). El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

Se seleccionaron de manera consecutiva y prospectiva 177 ojos de 177 voluntarios sanos en la Consulta general de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, así como trabajadores voluntarios sanos del mismo centro entre los meses de Septiembre y Noviembre de 2013. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado (Anexo II) que fue aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, la decisión de estudiar el derecho o el izquierdo se determinó de forma aleatoria ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)), a menos que sólo un ojo cumpliera los criterios de inclusión en el estudio.

A cada ojo se le realizaron tres medidas de la curvatura corneal con el topógrafo Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany), se tomaron tres medidas de buena calidad según la propia escala del aparato y se tomó la media de las tres medidas para el análisis estadístico. Posteriormente se realizó de manera aleatorizada según [www.randomization.com](http://www.randomization.com) la toma de la PIO mediante tonometría de aplanación (tonómetro Goldmann) tras instilación de fluoresceína sódica 2.5

mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) y con tonómetro de rebote (ICarePro®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland) así como con el analizador de respuesta ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) y el tonómetro de no contacto Corvis (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) y la mediada del ECC con PAQUS (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, USA) tras la instilación de una gota de anestésico doble (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU). Se realizaron tres medidas con cada uno de los tonómetros y tres medidas del ECC con PAQUS, empleándose la media de ellas en el análisis estadístico. En el caso de Icare Pro sólo se seleccionaron medidas de la PIO con fiabilidad válida (display en color verde) y en el caso de ORA sólo se seleccionaron medidas de alta calidad (WS de 7 o mejor). Se establece un periodo de descanso entre tonómetros de al menos 5 minutos entre ellos y de tres minutos entre cada medida del mismo tonómetro. Todas las medidas fueron realizadas por el mismo observador.

La comparación entre tonómetros (objetivo I) se realizó mediante la t de Student para datos apareados y se elaboraron las gráficas de Bland-Altman. Para analizar el objetivo II, se realizó un análisis de regresión lineal multivariable donde la variable dependiente fue la PIO determinada con GAT y PRO y las variables predictoras fueron los diferentes parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por ORA y CST y la curvatura corneal proporcionada por el pentacam. Para analizar la influencia de los grosores generados con la segmentación corneal (Objetivo III) en los diferentes parámetros de biomecánica corneal generamos sendos modelos donde las variables predictoras fueron los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por ORA y CST y las



variables explicativas fueron los grosores corneales generados en la segmentación corneal.

## **RESULTADOS**

### **1. PRESIÓN INTRAOCULAR Y ESPESOR CORNEAL CENTRAL**

Las medidas de PIO tomadas con el CST (PIOCor) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con las medidas con GAT y la diferencia media entre GAT y PIOCor se mantuvo constante en todo el rango de medida, así como la diferencia media entre PIOCor y PRO. Las diferencias encontradas entre el PRO y el GAT son significativamente mayores que entre el CST y el GAT, no existiendo diferencias significativas entre las medidas de estos dos. Encontramos un error proporcional al comparar las PIOs del ORA tanto con GAT como con CST.

Existió una correlación estadísticamente significativa entre el ECC y la PIO de GAT, PRO, CST y PIOg del ORA, no encontrándose correlación estadísticamente significativa entre el ECC y la PIOcc del ORA.

En cuanto a la comparación de paquímetros, tanto Pentacam como CST proporcionaron unas medidas de ECC significativamente mayores que PAQUS.

### **2. BIOMECÁNICA CORNEAL Y FÓRMULA PREDICTORA PIO**

Ningún parámetro del CST mostró una correlación fuerte con la CH. Sólo encontramos una correlación débil entre el primer tiempo de aplanación y la CH.

El primer tiempo de aplanación, el radio corneal y la concavidad máxima fueron los únicos parámetros del CST que se relacionaron tanto con el CRF como con la CH.

Tras realizar un análisis de regresión multivariable, las fórmulas predictoras de la PIO para GAT y PRO fueron:

$$\text{PIO GAT} = -26,9 + (-0,04 * \text{Edad}) + (-0,02 * \text{Kmax}) + (1,14 * \text{CRF}) + (-1,69 * \text{CH}) + (0,41 * \text{DefAmp}) + (1,40 * \text{Apl1time}) + (2,22 * \text{Apl2vel})$$

$$\text{PIO PRO} = -15,1 + (-0,3 * \text{Kmax}) + (0,06 * \text{CRF}) + (3,12 * \text{Apl1time}) + (1,04 * \text{Apl2vel})$$

### 3. SEGMENTACIÓN CORNEAL

La media de grosor de PAQUS, REG2, REG3, la interacción entre PAQUS y REG2 y la interacción entre PAQUS y REG3 se relacionaron tanto con la CH como con el CRF.

La media de grosor de REG3 y la REG5 muestran significación estadística para explicar la variación de PIOCor, Apl1time, Apl1vel y Radio y que únicamente REG3 explica la variación de Apl2time y Apl2vel.

## CONCLUSIONES

1. La tonometría de aplanación de Goldmann continúa siendo el método más empleado y de referencia para la medida de la PIO. Si bien la tonometría de rebote Icare Pro, en Analizador de Respuesta Ocular y el Corvis ST, proporcionan valores de PIO similares a GAT.

2. Los valores de PIO determinados por GAT, PRO, CST y PIOg de ORA se ven influenciados por el ECC. La PIOcc del ORA fue la única que no mostró relación estadísticamente significativa con el ECC.
3. Las fórmulas predictoras de la PIO para GAT y PRO elaboradas nos explican el valor de presión en un 68% y 61% respectivamente. Es destacable que el ECC quedó fuera de los dos modelos.
4. A día de hoy no existe un único dispositivo que sea fácil, rápido y fiable en todos los tipos de pacientes. Es el oftalmólogo el que debe decidir qué dispositivo aplica en función de las características del paciente o interpretar los resultados según el dispositivo que esté usando.
5. El ECC medido con CST y Pentacam proporcionan unos valores significativamente mayores que PAQUS. Sin embargo, la diferencia se mantiene constante para Pentacam en todo el rango de grosores, mientras que varía en función del grosor para CST.
6. Los parámetros de deformabilidad corneal que mide el Corvis ST son diferentes al ORA y parece que se relacionan más con la resistencia a la deformación corneal que con las propiedades viscoelásticas corneales.
7. La CH y el CRF se relacionan con el ECC medido con PAQUS y con la REG2 y REG3 del modelo de segmentación corneal.
8. La PIOCor se relaciona con la REG3 y la REG5 del modelo de segmentación corneal, así como los parámetros Apl1time, Apl1vel y Radio corneal proporcionados por el CST.
9. Únicamente la REG3 del modelo de segmentación corneal ha demostrado estar relacionada con Apl2time y Apl2vel.

10. Los parámetros de CST Apl1length, Apl2length, Defamp y Highcontime no se relacionan con ningún parámetro del modelo de segmentación corneal.

# **ABSTRACT**

---



# ABSTRACT

## INTRODUCTION

The IOP elevation has proved to be the main risk factor for the development and progression of glaucoma. Thus, accurate, reliable, reproducible, non-invasive, easy and fast methods to determine that parameter are of paramount importance to clinically assess patients suffering or suspected to suffer from this condition. Nowadays, Goldmann tonometry (GAT) remains the most used method to measure IOP, though several studies have demonstrated the limitations that this technique has and its dependence on corneal biomechanical properties.

Several new tonometers have been developed in the last years with the aim of overcoming limitations from GAT, such as the dependence on corneal central thickness and other morphometric characteristics of the cornea. However, to date it does not exist a tonometer that gives measures totally independent from corneal properties.

Ocular response analyzer (ORA) offers two deformability parameters: corneal hysteresis and corneal resistance factor. Recently a new tonometer and pachymeter, has been developed; is the Corvis ST (CST) that includes a Scheimpflug camera and, moreover, gives several parameters of corneal deformability, as inferred from the cornea deformation caused by an air puff.

Corneal thickness is not only a confusion factor that affects IOP measurements of the tonometers, but it is also an independent risk factor for the development and the progression of glaucoma. However, most studies focus on the central corneal thickness without considering all the cornea.

The objectives of our study are:

## INTRAOCULAR PRESSURE AND CENTRAL CORNEAL THICKNESS

Intraocular pressure Comparison measured by rebound tonometry, ORA, CST and GAT in healthy patients and the relationship between each tonometer and the central corneal thickness (CCT). Relationship between CCT measured by CST, PAQUS and Pentacam.

## 2. CORNEAL BIOMECHANICS AND IOP-PREDICT EQUATION

Comparison of the different corneal deformability parameters provided by the ORA and CST. Influence of the corneal deformability parameters measured by the ORA and the CST, as well as the corneal curvature measured by Pentacam, in the measurement of the e IOP by Goldmann's applanation tonometry and rebound tonometry in healthy patients, creating, in both cases predictive formulas for IOP.

## 3. CORNEAL SEGMENTATION

Based on a corneal thickness segmentation model, determine the influence of the corneal thickness average and the average thickness of the corneal regions generated in the segmentation on CST tonometry and the different corneal deformability parameters of the ORA and the CST in healthy patients.



## **MATERIAL AND METHODS**

A cross-sectional study was performed. The ethical committee from Hospital Clinico San Carlos approved the protocol of the study and the methods described adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

A total of 177 eyes from 177 healthy volunteers were selected in a prospective way, from the general ophthalmology service of the hospital and also from voluntary healthy workers between September and November of 2013. Informed consent was obtained from all participants.

One eye of each patient was selected, the decision of studying the right or left eye was determined in a random way ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)), unless only one eye could be included in the study.

Each eye underwent an examination of corneal curvature with the topograph Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany). Three measurements of good quality were taken according to the scale of the instrument and we chose the average of these three values for the statistical analysis. In an aleatorized way using [www.randomization.com](http://www.randomization.com) the IOP measure was performed by GAT after instillation of fluorescein sodium 2.5 mg/ml eye drop and oxybuprocaine chlorhydrate 4 mg/ml in aqueous solution (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España), with the PRO (ICarePro®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland) as well as with the ORA (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) and with the non-contact tonometer CST (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) and the CCT was measured with the ultrasound pachymeter (PAQUS) (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, USA) after instillation of one drop of double anesthetic (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU). We performed three IOP- measurements with each tonometer

and three CCT-measurements with the ultrasound pachymeter, and the average of both of these three values were used for the statistical analysis. In the case of PRO, only the IOP values with valid reliability (green display) were selected and in the case of ORA only the high-quality measurements (WS 7 or more) were selected.

A rest period is established between tonometers of at least 5 minutes between them and three minutes between each measurement of the same tonometer. All measurements were made by the same observer.

The comparison between tonometers (objective I) was relayed by t-Student for paired data and Bland-Altman plots were elaborated. In order to analyze objective II, a multivariable linear regression analysis was performed where the dependent variable was the IOP determined with GAT and PRO and the predictor variables were the different parameters of corneal deformability provided by ORA and CST and corneal curvature provided by Pentacam. In order to analyze the influence of the thicknesses generated with the corneal segmentation (Objective III) in the different parameters of corneal biomechanics we generated ten multivariable regression models where the predictive variables were corneal deformability parameters provided by ORA and CST and the explanatory variables were the corneal thicknesses generated in the corneal segmentation.

## **RESULTS**

### **1.- IOP and central corneal thickness**

The measures of IOP provided by CST (IOPCor) did not show significative differences with GAT measures and the mean difference was constant in all the range of measure, as the mean difference between IOPCor and PRO. The differences between PRO and GAT were greater with significative difference than

comparing CST and GAT, not existing significative differences between the measures of these instruments. We find a proportional error when comparing IOPs from ORA with GAT and CST.

Significant correlation was detected between CCT and the readings provided by GAT, PRO, CST and ORA-IOPg. No correlation was observed between CCT and ORA-IOPcc

## 2.- CORNEAL BIOMECHANICS AND EQUATION TO PREDICT IOP

Any CST parameter showed a strong correlation with CH. We only found a weak correlation between the first time of applanation and the CH. The first time of applanation, corneal radio and maximum concavity were the only parameters from CST that had relationship with both CRF and CH parameters.

Through multivariable linear regression, the equation to predict IOP for GAT and PRO were:

$$\text{GAT-IOP} = -26.9 + (-0.04 \cdot \text{Age}) + (-0.02 \cdot \text{Kmax}) + (1.14 \cdot \text{CRF}) + (-1.69 \cdot \text{CH}) + (0.41 \cdot \text{DefAmp}) + (1.40 \cdot \text{Apl1time}) + (2.22 \cdot \text{Apl2vel})$$

$$\text{PRO-IOP} = -15.1 + (-0.3 \cdot \text{Kmax}) + (0.06 \cdot \text{CRF}) + (3.12 \cdot \text{Apl1time}) + (1.04 \cdot \text{Apl2vel})$$

## 3.- CORNEAL SEGMENTATION

The mean thickness of PAQUS, REG2, REG3, the interaction between PAQUS and REG2 and the interaction between PAQUS and REG3 has a relationship with CH and with CRF.

The mean thickness of REG3 and REG5 show significative difference to explain the variation of IOPCor, Apl1time, Apl1vel y Radio and that only REG3 explains the variation of Apl2time y Apl2vel.

**CONCLUSIONS:**

- 1.- Goldmann tonometry continues being the reference and most used method for IOP measure. Although Icare Pro tonometry, ORA and Corvis ST give values of IOP similar to GAT.
- 2.- IOP values determined by GAT, PRO, CST and ORA IOPg are influenced by CCT. ORA IOPcc was the only measure that had not significative difference with CCT.
- 3.- Predictive equation of IOP for GAT and PRO explain the IOP value in a 68% and 61% respectively. It is important to consider that CCT was excluded from both models.
- 4.- Nowadays, it does not exist an easy, fast and reliable instrument for all kind of patients. Ophthalmologist must decide which technique chooses depending on patient's characteristics or has to manage the results according to the instrument used.
- 5.- CCT measured by CST and Pentacam give higher values with significative difference compared to PAQUS. However, the difference is constant for Pentacam in all the range of thickness, while has a variation depending on it for CST.
- 6.- Corneal deformability parameters from CST are different from ORA. It seems that they are more related to the resistance to corneal deformability than to corneal viscoelastic properties.
- 7.- CH and CRF have a relationship with the CCT measured with PAQUS and REG2 and REG3 of the corneal segmentation model.
- 8.- IOPCor has a relationship with the REG3 and REG5 of the corneal segmentation model, and also the parameters Apl1Time, Apl1vel and Corneal Radio provided by CST.

9.- Only REG3 of corneal segmentation model has demonstrated being related to Apl2Time and Apl2vel.

10.- The parameters of CST Apl1length, Apl2length, Defamp y Highcontime do not have any relationship with any parameter of the corneal segmentation model.



# **ORGANIZACIÓN**

---

## **GENERAL DE LA TESIS**





# ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

En esta Tesis se distinguen ocho partes:

1. Introducción
2. Justificación, hipótesis y objetivos
3. Material y métodos
4. Resultados
5. Discusión
6. Repercusión y aportaciones originales de nuestro trabajo
7. Conclusiones
8. Bibliografía.

La introducción comienza realizando una revisión sobre el humor acuoso incluyendo su fisiología y regulación. Posteriormente nos centramos en la presión intraocular, las modificaciones que ocurren en ella de manera fisiológica y su papel como factor de riesgo de glaucoma. En el siguiente gran apartado versa sobre la tonometría, con una descripción los tonómetros que se emplean en la clínica en el momento actual así como las ventajas y limitaciones de cada uno de ellos. A continuación, se realiza una descripción de la córnea, su anatomía, fisiología e histología y el papel del espesor corneal central y la presión intraocular. Posteriormente se realiza una revisión de las bases de la biomecánica corneal y finalmente un estudio detallado del Pentacam.

En la segunda parte de esta tesis se expone la justificación de nuestro trabajo, nuestra hipótesis y de forma breve y concreta los objetivos del trabajo de Tesis doctoral, que se pueden resumir en comparar los diferentes tonómetros, evaluar los parámetros de biomecánica corneal y determinar la implicación de la córnea segmentada en los mismos en una población de sujetos sanos.

La tercera parte corresponde a la descripción de los sujetos, material y métodos utilizados para la realización de esta Tesis. La Tesis se basa en un estudio, de evaluación clínica, observacional, transversal. Sus características, así como los criterios de inclusión y exclusión son expuestos con detalle. A continuación repasamos los detalles éticos del estudio, para posteriormente explicar de forma minuciosa cada una de las exploraciones realizadas a los pacientes. En el siguiente apartado de material y métodos se detalla de manera pormenorizada el complejo procedimiento de la segmentación corneal, con sus bases matemáticas. El siguiente apartado se hace mención a las técnicas estadísticas empleadas en el análisis de las distintas variables, la comprobación de la validez de los modelos de regresión lineal propuestos y el análisis de los residuales. Por último, se detallan las transformaciones algebraicas previstas en caso de ausencia de validez de los modelos de regresión propuestos.

En la cuarta parte se exponen los resultados de nuestro estudio separados en los tres grandes objetivos incluidos en la Tesis, con una descripción analítica de los resultados acompañada de tablas, imágenes y figuras que ilustran y documentan las observaciones realizadas.

La quinta parte corresponde a la discusión, y en ella se analizan de forma crítica los resultados obtenidos. La discusión se divide en cinco partes. En primer lugar se analizan las características de la población estudiada. En segundo lugar se discuten los resultados sobre la presión intraocular y el espesor corneal central, analizando los resultados de cada tonómetro por separado y finalmente analizando los diferentes paquímetros estudiados. A continuación se discute sobre los parámetros de biomecánica corneal y las fórmulas predictoras de la presión intraocular elaboradas y posteriormente la discusión se centra en la segmentación corneal. Todos nuestros resultados obtenidos se comparan a su vez con los publicados previamente y por último se detallan las limitaciones de nuestro estudio.

En la sexta parte se describen las principales aportaciones de nuestro trabajo y su posible repercusión y la séptima parte se enumeran las principales conclusiones del trabajo.

En la octava y última parte, bibliografía, se incluyen las referencias de los trabajos científicos consultados para la realización de esta tesis.



# **INTRODUCCIÓN**

---



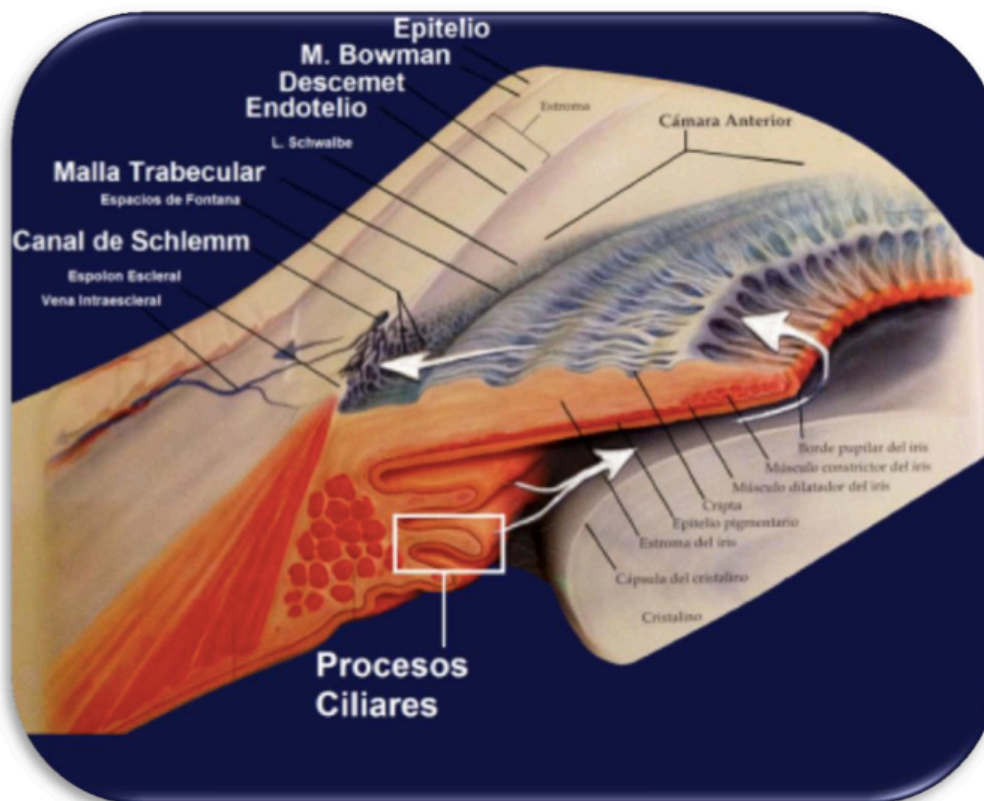
# INTRODUCCIÓN

## 1. FISIOLOGÍA DEL HUMOR ACUOSO

El humor acuoso (HA) es un líquido transparente producido por el epitelio ciliar de la *pars plicata* del cuerpo ciliar. La secreción está influenciada fundamentalmente por el sistema nervioso simpático, de modo que los receptores  $\beta_2$  estimulan la secreción de humor acuoso y los receptores  $\alpha_2$  la inhiben. Otras enzimas y la anhidrasa carbónica también influyen en la secreción. Una vez el HA es liberado en la cámara posterior éste atraviesa la pupila para dirigirse a la cámara anterior, donde va a drenar por tres vías. La ruta de drenaje mayoritaria (90%) es a través de la malla trabecular hacia el canal del Schlemm (Figura 1) y de ahí a las venas episclerales, se trata de una ruta presión-dependiente, de modo que el drenaje aumenta a mayor presión y viceversa. La vía uveoescleral representa aproximadamente el 10% del drenaje, el humor acuoso atraviesa la parte anterior del cuerpo ciliar hacia el espacio supracoroideo. Por último, una pequeña parte de HA se drena a través del iris<sup>1</sup>.

El HA es un líquido claro, acuoso, de reacción ligeramente alcalina y con índice de refracción de 1.33. Difiere del plasma sanguíneo en su composición química, por su menor contenido en proteínas (prácticamente 1/200-1/500 de las encontradas en el plasma), urea y glucosa y su mayor contenido en ascorbato, piruvato y lactato<sup>2</sup>. También su contenido electrolítico es diferente al del plasma, pues tiene más hidrógeno y cloro y menos bicarbonato. Entre otros

componentes, también contiene factores de crecimiento, enzimas (anhidrasa carbónica, lisozimas, activador del plasminógeno, fosfolipasa A2, etc.), prostaglandinas, catecolaminas, hormonas esteroideas y ácido hialurónico.



**Figura 1. Circulación del humor acuoso (Extraído de oftalmología-online.es)**

El movimiento del HA en la cámara anterior está sujeto a corrientes circulares de convección térmica, ascendente delante del iris, debido a la temperatura elevada de este órgano, y descendente retro-corneal ya que tiene una temperatura más baja<sup>3,4</sup>.

El HA tiene varias funciones<sup>5,6,8</sup>:



- Trófica: Aporte de nutrientes (oxígeno y glucosa) al cristalino, córnea e iris y eliminación de productos del metabolismo y sustancias tóxicas (anhídrido carbónico y ácido láctico) de dichas estructuras.
- Óptica: constituye una parte esencial del sistema dióptrico ocular
- Estática: Mantenimiento de la presión intraocular (PIO), debido a su continua formación y drenaje permite que se conserve la forma del globo ocular.
- Protectora: Protección frente a radicales oxidados inducidos por la radiación ultravioleta debido al alto nivel de ascorbato.

El cuerpo ciliar es una estructura que forma parte del tracto uveal y se encuentra localizada entre el iris y la coroides. En su parte anterior se continúa con el espolón escleral (1,5 mm posterior al limbo) y en su parte posterior con la ora serrata y la coroides. La parte anterior del cuerpo ciliar, denominada *pars plicata*, contiene decenas de procesos ciliares (unas 70 crestas laminares insertadas en la cara interna del cuerpo ciliar), y representa una amplia superficie (aproximadamente 5 veces la superficie del endotelio corneal). Mientras que la parte posterior del cuerpo ciliar se trata de una superficie plana y recibe el nombre de *pars plana*. Cada uno de los aproximadamente 70 procesos contiene un gran número de capilares, que son irrigados por ramas de la arteria circular mayor del iris.

Los procesos ciliares, o epitelio ciliar, revisten la superficie interna del cuerpo ciliar. El epitelio ciliar tiene dos capas de epitelio cuyas superficies apicales se encuentran apuestas una frente a la otra. La capa externa se trata de un epitelio pigmentado que se continua con el epitelio pigmentario de la

retina mientras que la capa interna de epitelio es no pigmentada y se continua con las capas internas de la retina<sup>7</sup>.

### **1.1 Formación del humor acuoso**

La secreción del HA depende de un transporte unidireccional de solutos, a los que sigue de forma pasiva el agua por un gradiente de concentración osmótica. La secreción unidireccional del HA en la cámara posterior acontece por vía transcelular y paracelular. El HA se produce a la velocidad de  $2.2 \pm 0.37 \text{ mm}^3/\text{min}$  por transporte tanto activo como pasivo<sup>8</sup>.

Transporte pasivo (ultrafiltración, diálisis y difusión simple): responsable del 25% de la formación total de HA. La ultrafiltración es el proceso mediante el cual, debido a un gradiente de presión los diferentes componentes del plasma atraviesan una membrana semipermeable. Los procesos ciliares reciben alrededor de 150 ml de sangre cada minuto, de éstos entorno a un 4% del plasma<sup>7</sup> se filtra desde las fenestraciones de los vasos capilares hacia el espacio intersticial entre los capilares y el epitelio ciliar<sup>6</sup>. La presión oncótica en este espacio intersticial favorece el movimiento de agua desde plasma hasta el estroma ciliar, pero retrasa dicho movimiento desde el estoma hacia la cámara posterior. La ultrafiltración junto con la diálisis son las responsables de la diferencia proteínica entre plasma y HA.

Transporte activo: responsable principal de la formación de HA. Acontece en el epitelio ciliar. Se trata del paso de sustancias en contra de gradiente

electroquímico y es un transporte dependiente de energía. Este transporte determina la mayor concentración de sodio, cloro, ácido ascórbico y ácido láctico en el humor acuoso y la diferencia de potencial existente entre estroma y epitelio. El transporte activo está favorecido por la actividad de la anhidrasa carbónica tipo II, esta enzima se ha encontrado tanto en las células del epitelio pigmentario como en las células del epitelio no pigmentario de los procesos ciliares<sup>9</sup>.

El impedimento que existe a la libre difusión de solutos entre la sangre y las cámaras del ojo es lo que se denomina *barrera hematoacuosa*. Se trata de un mecanismo fisiológico en el que están implicadas fundamentalmente las uniones tipo ocludens que existen entre las células no pigmentadas pero al que también contribuyen la membrana basal, las uniones intercelulares de las dos capas epiteliales y la membrana limitante interna.

Existe un intercambio de difusión significativo entre el HA y las estructuras con las que va contactando desde su formación en la cámara posterior hasta su llegada al ángulo irido-corneal, produciendo que la concentración del HA que se encuentra en la cámara anterior sea más parecido al plasma con respecto al que nos encontramos en la cámara posterior<sup>10</sup>.

## **1.2 Drenaje del humor acuoso**

El HA puede seguir tres vías de salida: trabecular o convencional, uveoescleral o no convencional e irídea.

Vía trabecular: dependiente de presión, responsable del 80% del drenaje del HA. En esta vía el HA atraviesa la malla trabecular y el canal de Schlemm para finalmente llegar a las venas episclerales. La región que mayor resistencia ofrece a la salida del HA por la vía canalicular se encuentra en la zona entre la cámara anterior y la pared externa del canal de Schlemm. La vía convencional posee varias funciones:

- Actúa como vía circulatoria ya que el HA retorna al sistema vascular.
- Evita el reflujo sanguíneo a la cámara anterior, lo cual es importante desde el punto de vista óptico.
- Mantiene una PIO estable independientemente de la tasa de formación de HA y de la tonicidad del músculo ciliar.
- Fagocita material extraño.

Vía uveo-escleral: también llamada vía no convencional, responsable aproximadamente del drenaje de entre un 10% y un 54% del total del drenaje del HA<sup>11</sup>. Es una vía presión-independiente. El HA atraviesa la parte anterior del cuerpo ciliar, la raíz del iris y el músculo ciliar hacia el espacio supracoroideo y supraciliar. La mayor resistencia al flujo uveo-escleral se encuentra en la tonicidad del músculo ciliar, de modo que los factores que producen contracción del músculo ciliar, reducen el drenaje uveo-escleral y los factores que relajan el músculo ciliar, aumentan el drenaje por esta vía<sup>12</sup>.

Vía irídea: Un pequeño porcentaje del HA drena a través del iris.

### 1.3 Regulación de la producción y eliminación

El papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la PIO viene a cargo del sistema nervioso autónomo. Los fármacos agonistas parasimpáticos, como por ejemplo la pilocarpina, producen una contracción de los músculos y esfínter del iris por lo que aumenta el flujo de la vía convencional. Por el contrario agonistas de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos (localizados en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar) favorecen la síntesis de cAMP con el consecuente aumento de la producción de HA. Los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos no están implicados en la eliminación del HA.

La estimulación de receptores  $\alpha_1$ , situados en los vasos y en el músculo dilatador del iris, tiene un efecto simpaticolítico con disminución de la liberación de noradrenalina. La estimulación de los receptores  $\alpha_2$ , ubicados a nivel presináptico y en los cuerpos ciliares, produce una disminución del cAMP con un descenso de la producción de HA y además un aumento de drenaje del HA por la vía uveoescleral. Por último, también se encuentran implicados receptores dopaminérgicos. Los receptores D1 asientan en los cuerpos ciliares y su estimulación provoca aumento de la producción de HA mientras que la estimulación de receptores D2 parece provocar disminución de la producción de HA ya que actúa a nivel de la membrana presináptica de las fibras simpáticas periféricas<sup>4</sup>.

La formación de HA parece similar tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, se ha encontrado una disminución en la producción de HA con el aumento de la edad, sobretodo a partir de la sexta década de la vida. Se postula que éste descenso es en torno a un 2-3% por década en adultos<sup>13</sup>. Por el contrario, con el envejecimiento la malla trabecular sufre unos cambios en su

estructura que consisten en un engrosamiento de la vaina de las fibras elásticas y de las fibrillas conectoras que a la larga pueden suponer una obstrucción al drenaje del HA<sup>14</sup>.

La producción de HA también disminuye durante el sueño (en torno a un 45% de media), en la hipotermia, en situaciones de acidosis sistémica, durante los períodos de inflamación intraocular debido a una interrupción de la barrera hematoacuosa, y con medicamentos como algunos anestésicos generales, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los betabloqueantes, los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos entre otros. Por el contrario aumentan la producción de HA la hipertermia, la alcalosis metabólica, los agonistas beta adrenérgicos y los corticoides<sup>15, 16, 17</sup>.

Factores que producen relajación del músculo ciliar, como la administración de atropina, aumentan el drenaje por la vía no convencional<sup>18</sup>. La administración de prostaglandinas aumentan la salida del HA por la vía uveo-escleral<sup>19</sup>. La adrenalina y otros beta adrenérgicos aumentan la salida del HA tanto por la vía trabecular como por la vía uveo-escleral<sup>20</sup>. Los alfa agonistas disminuyen la producción de HA e incrementan la salida de éste por la vía uveo-escleral<sup>21</sup>. Los corticoides administrados por cualquier vía (tópica, sistémica, periocular o intraocular) aumentan la PIO ya que reducen la salida de HA<sup>22,23</sup>.

Diferentes procesos quirúrgicos son capaces de reducir la PIO por diferentes mecanismos. La ciclocrioterapia o la ciclodiatermia reducen la formación de HA, mientras que la trabeculoplastia láser aumenta la salida del mismo.

## 2. PRESIÓN INTRAOCULAR

La PIO depende del equilibrio entre la tasa de producción de HA en los procesos ciliares y su drenaje. La PIO media en sujetos normales se ha establecido en estudios clásicos como de 15,8 mmHg con una desviación estándar (DE) de 2,6 mmHg<sup>24</sup>. La distribución de la curva de PIO no es Gaussiana, sino que se trata de una distribución asimétrica desplazada ligeramente a la derecha<sup>25</sup>. Esto tiene dos consecuencias prácticas: la primera es que el límite alto de la PIO no se puede calcular sumando dos o tres DE a la media y la segunda es que la PIO anormal debe definirse como aquella que causa daño en el nervio óptico de un ojo en particular, teniendo en cuenta la alta variabilidad de la susceptibilidad inter-ojo. El límite alto de la normalidad de la PIO se ha establecido clásicamente en 22 mmHg.

En sujetos sanos la PIO varía a lo largo del día siguiendo un patrón circadiano, alcanzando cifras máximas durante la mañana y cifras mínimas en las primeras horas de sueño. La variación durante el día suele ser de 2-6 mmHg. En pacientes glaucomatosos este ritmo se ve alterado y suelen alcanzar valores de presión más altos al final de la tarde y cifras más bajas por la mañana<sup>26,27</sup>.

En sujetos sanos no existen diferencias significativas entre la PIO del ojo derecho (OD) y la del ojo izquierdo (OI) de un mismo individuo. Una asimetría en la PIO entre OD y OI mayor o igual a 4 mmHg es altamente sugestiva de glaucoma como demostró el estudio de Lee et al.<sup>28</sup> en su estudio estas asimetría suelen corresponder a pacientes glaucomatosos no diagnosticados.

El aumento de PIO ha demostrado ser el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad glaucomatosa. También se ha

postulado como factor de riesgo independiente de glaucoma las variaciones de la curva circadiana de la PIO<sup>29</sup>.

### **3. TONOMETRÍA**

Los instrumentos que utilizamos para medir la PIO se conocen con el nombre de tonómetros. El primer tonómetro que se conoce data del año 1895 y fue desarrollado por Von Graefe, sin embargo, hubo que esperar hasta finales del siglo XIX para disponer de un tonómetro de una precisión aceptable.

Clásicamente se distinguen dos tipos de tonometría la tonometría de aplanación, en la que se mide la fuerza necesaria para aplanar un área de córnea pequeña y la tonometría de indentación, que mide la cantidad de deformación que se produce en el globo como respuesta a un peso estándar aplicado sobre la córnea.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tonómetros con el objetivo de conseguir un dispositivo completamente independiente de las propiedades corneales, a día de hoy todavía no se ha podido cumplir dicho fin en su totalidad. Del mismo modo, se observa un esfuerzo dirigido a mayor participación y control por parte del paciente en su PIO (autotonometría). Si bien, la tonometría de aplanación de Goldmann (GAT) continua siendo el patrón de referencia .



### 3.1. Tonometría de Aplanación

**Tonometría de aplanación de Goldmann** (Figura 2): Se desarrolló en 1950. Se trata del método más utilizado para medir la PIO y constituye la técnica de referencia para la medición de la PIO en cualquier estudio.

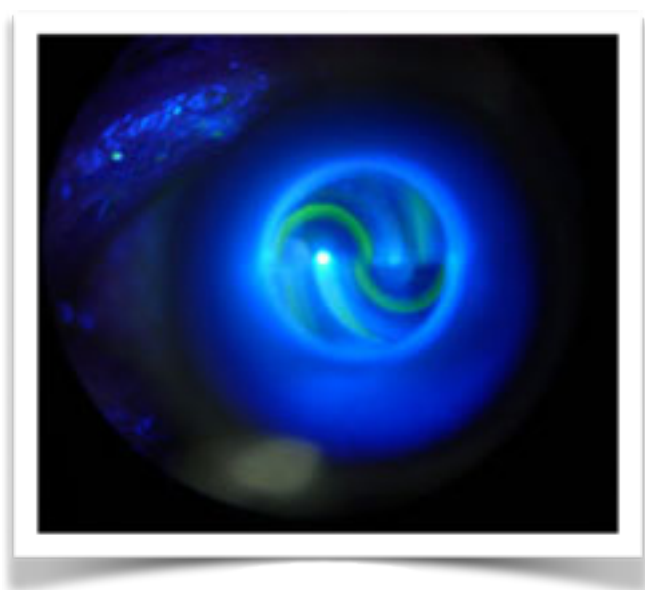


**Figura 2 Tonómetro de Goldmann digital**

Se basa en la ley de Imbert-Flick que establece que la presión (P) dentro de una esfera es igual a la fuerza (F) externa necesaria para aplanar una porción de la esfera dividida por el área (A) aplanada de ésta ( $P=F/A$ ). En 1954 Goldmann y Schimdt<sup>30</sup> comenzaron a aplicar esta ley en el ojo para la medición de la PIO.

La GAT determina la fuerza necesaria para aplanar un área de córnea de 3,06 mm de diámetro. Para éste área de aplanación la fuerza requerida para deformar la córnea es aproximadamente igual en magnitud y contrapuesta en dirección a la atracción capilar de la capa

de lágrima por la cabeza del tonómetro. Para éste área de aplanación la PIO en milímetros de mercurio es igual a la fuerza del tonómetro en gramos multiplicado por 10. El grado de aplanación se mide viendo la córnea a través de un biprisma (Figura 3) en forma de cono truncado que se encuentra en la cabeza del tonómetro. Para distinguir de una manera más exacta la capa de lágrima y la córnea, se aplica una gota de fluoresceína en el ojo y se realiza la visualización bajo luz azul cobalto. La variabilidad inter-observador de este tipo de tonometría está entre 0 y 3 mm Hg, que es menor que la variación diurna de la PIO.



**Figura 3 Momento en el que se consigue la aplanación deseada. Nótase cómo contactan los márgenes internos de los semicírculos**

Existen diversos factores que afectan a la medida de la PIO con GAT como el espesor corneal central (ECC), así en córneas gruesas la PIO está sobreestimada y en córneas delgadas la PIO está infraestimada<sup>71</sup>. Otros factores corneales como un astigmatismo elevado, la longitud

axial o irregularidades de la superficie corneal también modifican el valor real de la PIO.

**Tonometría Perkins (Figura 4):** Se trata de la versión portátil de GAT, por tanto un tonómetro de aplanación manual y tiene la ventaja que permite tomar la PIO en diferentes posiciones (decúbito y sedestación) y en pacientes que no son capaces de sentarse en la lámpara de hendidura, como pacientes encamados o en quirófano. Los valores de PIO obtenidos con Perkins son equiparables a los obtenidos con GAT. Las medidas tomadas con Perkins se ven influenciadas por los mismos factores que afectan a GAT.



**Figura 4 Tonómetro Perkins**

**Tonopen XL (Figura 5):** Se trata de un tonómetro de aplanación portátil que ha tenido varias versiones desde su origen en los años noventa. Éste tonómetro dispone de una pantalla dónde se muestra el resultado de la PIO de manera digital por lo que se elimina el posible sesgo derivado de la visualización del examinador. Puede tomar medidas en pacientes encamados ya que funciona en cualquier orientación y permite tomar medidas de PIO tanto en la córnea central como periférica, siendo de utilidad en córneas patológicas. Tonopen XL obtiene valores de PIO similares a GAT en valores centrales, siendo menos preciso en valores extremos<sup>31</sup>. Para garantizar la higiene entre pacientes, Tonopen XL dispone de cubiertas de látex desechables que aíslan la punta de la córnea. Se han descrito algunos casos de reacción alérgica en pacientes alérgicos al látex que podrían modificar la medida de la PIO<sup>32</sup>.



**Figura 5 Tonopen XL**

### **3.2 Tonometría de Rebote**

Las primeras referencias a este tipo de tonometría datan de los años 60, pero no fue hasta los años 90 cuando Kontiola desarrolló el primer dispositivo válido en la oftalmología clínica (ICare®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland) (Figura 6), que se comercializó en el año 2004.

Los tonómetros constan de dos muelles coaxiales que impulsan una sonda magnetizada hacia la córnea, detectando la desaceleración de la misma tras rebotar contra la córnea. El movimiento de la sonda induce cambios de voltaje en los extremos del muelle dando lugar a un campo magnético con un voltaje determinado, el cual es detectado por un sensor. El voltaje producido es proporcional a la velocidad de la sonda tras rebotar en el ojo. Un algoritmo complejo combinado con un software analiza la desaceleración y el tiempo de contacto mientras la guía está en contacto con la córnea. La desaceleración y tiempo de contacto se modifican en función de la PIO, de la siguiente forma, a mayor PIO, mayor desaceleración y menor tiempo de contacto.

El tonómetro promedia seis lecturas, desechando la máxima y la mínima, antes de mostrar en la pantalla la PIO. Una letra “p” representa la desviación estándar de la medida.

La correlación con GAT es excelente con una ligera sobreestimación entre 0,2 y 2,2 mmHg<sup>33</sup>. Las medidas obtenidas se ven influenciadas por el ECC, la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF) del Analizador de respuesta ocular (ORA)<sup>34</sup>. Las medidas con Icare presentan poca correlación con GAT en córneas edematosas o post queratoplastia penetrante<sup>35</sup>.

Los tonómetros Icare® presentan una elevada dependencia de las características de la córnea central por lo que pueden proporcionar medidas erróneas si la medición no se realiza en el centro de la córnea. Éste aspecto puede tener mucha importancia clínica en ojos con cicatrices corneales centrales o paracentrales<sup>36</sup>.

Los dispositivos Icare® disponen de sondas desechables. Las medidas se pueden tomar sin la instilación de fluoresceína y sin anestesia. La punta de la

sonda posee forma redondeada con un diámetro de 1 mm por lo que puede usarse en córneas patológicas.



**Figura 6 Tonómetro de rebote  
Icare**

Icare® Pro (PRO) (Figura 7) proporciona medidas más exactas y con mayor rapidez que la primera versión. Dispone de un indicador de fiabilidad que codifica en color de la validez de la medida. El indicador se muestra verde si la variación entre las 6 mediciones está dentro de los límites normales, en color amarillo si es media y en color rojo si es alta. Dispone de una conexión USB para la transferencia de los datos almacenados. La ventaja más importante con respecto a la versión anterior es la posibilidad de tomar medidas en decúbito supino, gracias a un sensor de inclinación integrado.



**Figura 7 Tonómetro de rebote Icare Pro**

Icare® ONE (Figura 8) se desarrolló como un autotonómetro para control tensional por parte de los pacientes en su propio domicilio sin necesidad de aplicar ningún colirio previo para la toma de medida. También dispone de un indicador de fiabilidad codificado en color, de modo que el paciente deberá repetir la medida si el indicador marca en rojo. Requiere cierto entrenamiento al inicio por parte del paciente, que deberá colocar el dispositivo con una distancia cornea-sonda de 4 a 8 mm y un ángulo de 90°. La curva de aprendizaje es corta pero influenciada por la edad y el nivel cultural del paciente. Éste tonómetro almacena el resultado, hora, fecha y calidad de la medida y puede transferir los datos mediante un cable USB utilizando el Software Icare® LINK.



**Figura 8 Tonómetro Icare One (Autotonómetro)**

Este tonómetro presenta una correlación buena con la tonometría de aplanación, con una tendencia general a la sobreestimación. Sus medidas se ven influenciadas por el ECC<sup>37</sup>. Existe una versión mas reciente del autotonómetro denominada Icare Home.

### **3.3 Tonometría de Contorno Dinámico**

El tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal (TCD, SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Switzerland) (Figura 9) posee un terminal de 7 mm de diámetro con una superficie cóncava que se adapta a la superficie de la córnea produciendo una deformación mínima de la misma y sin aplanarla. Este tonómetro se fundamenta en la teoría del ajuste del contorno, que expone que igualando el contorno de una esfera en la zona más externa de esa esfera la presión externa es igual a la presión de dentro de la esfera<sup>38</sup>. La medición de la PIO con éste tonómetro se realiza de manera directa y continua (dinámica) y es, en teoría, independiente de las características corneales.

El TCD dispone de una pantalla de cristal líquido que muestra el valor de PIO con un decimal (rango 5-20 mmHg), un indicador de calidad de la medida (entre 1 y 3 se consideran aceptables) y el valor de la amplitud de pulso ocular



que refleja la diferencia de presión entre sístole y diástole y, por tanto, representa una medida indirecta del flujo sanguíneo ocular.

El TCD necesita que la superficie corneal sea regular para que su terminal pueda ajustarse al contorno corneal, por ello encuentra limitaciones a la toma de la PIO en córneas patológicas, con suturas, irregularidades o cicatrices. Por el contrario puede ajustarse al contorno de córneas con diferente curvatura (entre 32,5 y 60 D) y con diferente espesor corneal (entre 300 y 700 micras).



**Figura 9 Tonómetro de contorno dinámico de Pascal**

Las medidas de PIO realizadas por el TCD presentan una correlación excelente con las obtenidas con GAT<sup>39</sup>, con una variabilidad intra e interobservador baja<sup>40</sup>. Sin embargo, el TCD sobreestima la presión con respecto a GAT entre 0,7 y 4,4 mmHg<sup>41</sup>.

De los tonómetro actuales parece que el TCD es el menos afectado por el ECC<sup>42</sup>, por ello es de especial utilidad en pacientes con grosores corneales

alejados de la media, pacientes intervenidos de cirugía refractiva<sup>43</sup>, con segmentos de anillos intraestromales<sup>44</sup>, distrofias corneales o queratocono<sup>45</sup>.

### 3.4 Analizador de Respuesta Ocular



**Figura 10 Analizador de Respuesta Ocular**

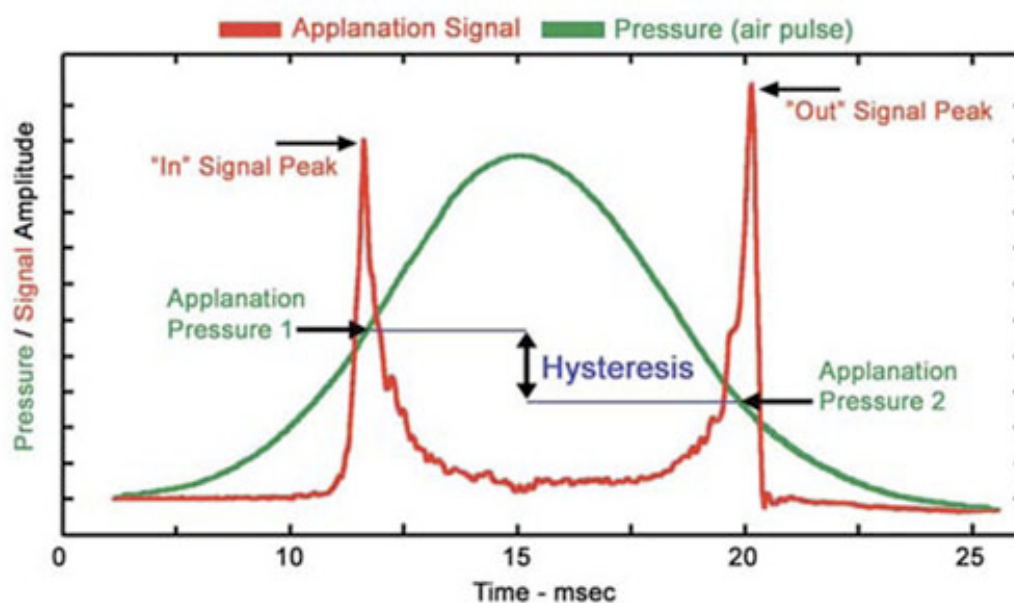
Este dispositivo (Reichter Ophthalmic Instruments, Depew, NY, USA) (Figura 10) es un tonómetro de aire y además permite estudiar las propiedades biomecánicas de la córnea y corregir la PIO en función de las mismas. Emite un impulso de aire de corta duración (20 milisegundos) contra la córnea y realizar dos mediciones de la presión. La primera medición (P1) la realiza cuando el aire emitido aplanar la córnea por primera vez, la córnea pasa por la ligera concavidad y una vez que el impulso cesa, la córnea vuelve a su estado original pasando por una segunda aplanación, momento en el que el dispositivo toma una segunda

medida (P2) de la presión<sup>46</sup>. Por tanto la córnea sigue la siguiente secuencia: convexidad- primera aplanación- concavidad- segunda aplanación- convexidad. La diferencia entre la primera y segunda medición de presión es lo que se conoce como histéresis corneal ( $CH = P1 - P2$ ) y su media constituye la llamada PIO correlacionada con Goldmann (PIOg) (Figura 11). La medida de presión en la segunda aplanación siempre es menor que la primera debido a la absorción de energía por parte de la córnea dependiente de las propiedades viscosas de la córnea. La CH refleja la capacidad de la cornea de absorber y disipar energía, y es la base para la corrección que el tonómetro realiza sobre la presión intraocular. El resultado de esta corrección se denomina PIO compensada (PIOcc), se obtiene mediante la fórmula  $P2 - K \times P1$ , donde P1 y P2 reflejan, respectivamente, la primera y segunda presión de cada evento de aplanamiento y K es una constante cuyo valor es 0,43. Esta nueva presión estaría menos afectada por las características corneales que la determinada mediante los tonómetros de aplanación convencionales<sup>46</sup>.

El factor de resistencia corneal (CRF) es un indicador de la resistencia global de la cornea. Se calcula con la siguiente fórmula,  $P1 - 0,7 \times P2$ . Es un indicador que engloba tanto la viscosidad como la elasticidad de los tejidos corneales. Como es de esperar se correlaciona significativamente con la ECC y la PIOg pero no con la PIOcc.

La diferencia entre CH y CRF, radica principalmente en que la CH, representa la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se aplica a estos una fuerza, en cambio el CRF, abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo, por lo tanto, la resistencia elástica. La CH no

se correlaciona fuertemente con la PIO, sin embargo, el CRF se relaciona significativamente con ésta.



**Figura 11 Señales emitidas por el ORA**

La PIOg medida mediante ORA presenta una correlación excelente con la GAT con una ligera sobrestimación. La mayoría de las publicaciones coinciden en señalar que la PIOcc se ve menos influenciada por el ECC que la PIOg y que GAT, sin embargo, parece que es insuficiente para eliminar el efecto por completo el efecto del ECC sobre PIOcc.

Mientras que las cifras de PIO siguen un patrón circadiano, parece que la CH se mantiene estable<sup>47</sup>. El valor medio de CH en una población con córnea “normal” es de 12,36 mmHg. Se ha demostrado que un valor reducido de CH se asocia con la progresión de la enfermedad glaucomatosa<sup>75</sup>.

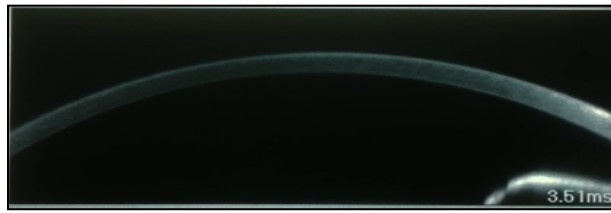
### 3.5 Tonómetro Corvis ST

El tonómetro de no contacto Corvis ST (Optikgeräte GmbH, Oculus, Wetzlar, Germany) (CST): es un tonómetro de aire y paquímetro que además proporciona medidas de propiedades biomecánicas corneales (Figura 12).

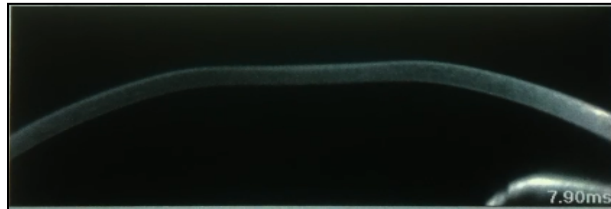


**Figura 12 Tonómetro Corvis ST**

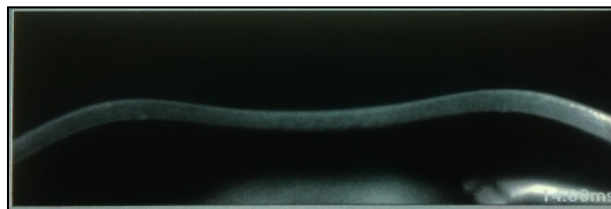
Durante la deformación corneal en respuesta al impulso de aire, la córnea pasa por una primera y segunda aplanación respectivamente y el aparato realiza medidas relacionadas con la deformabilidad corneal tales como el tiempo, velocidad y amplitud de la primera y segunda aplanación, la concavidad máxima y la amplitud de la deformación. Este tonómetro además incorpora una cámara Scheimpflug de velocidad ultra rápida que recopila 4330 fotogramas/segundo y proporciona un video en tiempo real de la cámara anterior en el momento de la deformación corneal (Figuras 13, 14, 15 y 16).



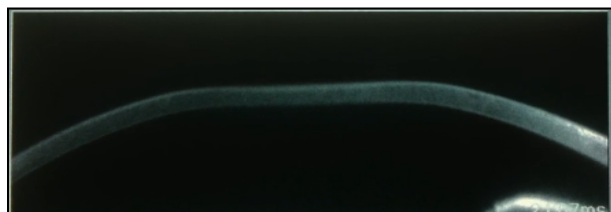
**Figura 13** Córnea antes de la aplicación del impulso de aire



**Figura 14** Córnea en el momento de la primera aplanación



**Figura 15** Córnea en el momento de la concavidad máxima

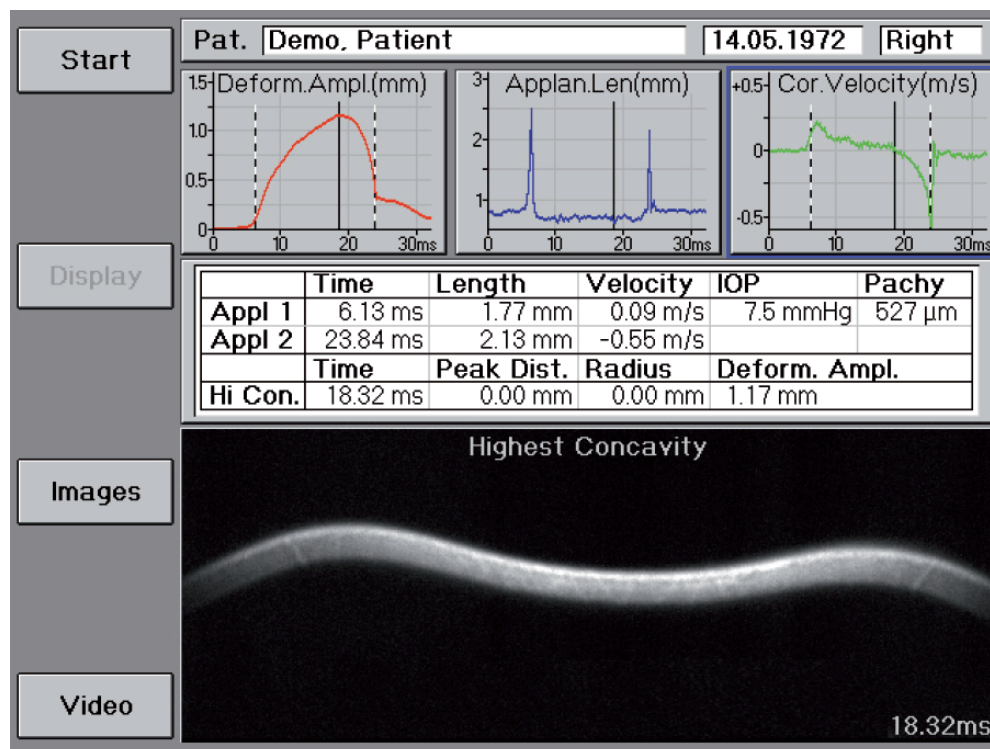


**Figura 16** Córnea en el momento de la segunda aplanación

Este tonómetro proporciona unos valores de PIO en un rango de 1 a 60 mmHg y el valor proporcionado está corregido con los valores de biomecánica corneal y paquimetría.

El CST proporciona las siguientes medidas: PIO, ECC, amplitud de la deformación (Deformp), tiempo, velocidad y longitud de la primera y segunda aplanación (Apl1time, Apl1vel, Apl1length, Apl2time, Apl2vel, Apl2length

respectivamente) , tiempo en alcanzar la concavidad máxima (Highcontime) y radio (Figura 17).



**Figura 17 Cuadro de resultados del tonómetro Corvis ST**

El estudio de Hong<sup>48</sup> demostró en 59 ojos (23 ojos sanos y 36 ojos con glaucoma) que la PIOCor es reproducible, sin embargo sugiere que infraestima ligeramente la PIO con respecto a GAT y que no es totalmente independiente de las propiedades biomecánicas corneales. Nemeth et al<sup>117</sup> evaluaron 75 ojos de 75 voluntarios sanos y encontraron que la PIOCor, el ECC proporcionados por el CST, y la Deformamp presentan una alta repetibilidad. Smedowski et al.<sup>111</sup> encontraron que CST sobreestima la PIO con respecto a GAT y PRO en una muestra de 191 ojos (152 sanos, 13 glaucomas, 12 con edema corneal, 14 con queratocono). Lanza et al.<sup>49</sup> encontraron en 76 ojos de 76 voluntarios sanos que

los valores de PIOCor son significativamente mayores que los de GAT y concluyen que no son intercambiables.

En cuanto a los parámetros de biomecánica corneal, un Hong et al.<sup>50</sup> demostraron en 37 ojos que la Deforamp y el Apl1time son repetibles y reproducibles. Encontraron una asociación entre córneas con grosor corneal central bajo y una mayor deformación corneal. La Deforamp mostró ser el parámetro corneal más fiable. Valbon et al.<sup>51</sup> demostraron que 8 de los 11 parámetros de biomecánica corneal del CST muestran una asociación débil con el ECC en sujetos sanos. Lanza et al.<sup>52</sup> encontraron en sujetos sanos que los parámetros de deformación corneal medidos con CST presentan una correlación débil con los parámetros de morfología corneal y con el equivalente esférico.

Serían necesarios estudios futuros con el CST para identificar parámetros biomecánicos que puedan estar relacionados con el desarrollo y progresión de la enfermedad glaucomatosa.

### **3.6 Tonómetros Transpalpebrales**

Existen dos tonómetros transpalpebrales que se han desarrollado con el objetivo de lograr una participación activa del paciente en su propio control tensional. Se trata de el tonómetro de fosfenos Proview (Proview™ Eye Pressure Monitor; Bausch & Lomb, New York, NY, USA) y el tonómetro transpalpebral Diaton (TGDC-01 Ryazan State Instrument, Ryazan). Ambos tonómetros no se recomiendan para su uso en la práctica clínica diaria en la actualidad, puesto que la correlación con GAT es baja.



## **4. LA CÓRNEA**

### **4.1 Anatomía, Fisiología e Histología**

La córnea, junto con la esclera, constituye la cubierta más externa del ojo. Se trata de una estructura semiesférica que ocupa el 1/6 anterior de la superficie del globo ocular. La córnea cumple una función refractiva para lo cual ha de ser un tejido transparente; por esta razón es una estructura avascular.

La capa más superficial de la córnea, el epitelio, está recubierto por la película lagrimal y está formado por varias capas de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, siendo sus células más planas en la superficie y más cúbicas sobre la membrana basal. El grosor del epitelio corneal es aproximadamente de 50 micras y su recambio celular se lleva a cabo gracias a la migración y diferenciación progresiva de las células que provienen de la capa basal del limbo corneal. El epitelio corneal posee una membrana basal compuesta fundamentalmente por laminina y colágeno tipo IV. La membrana de Bowman se sitúa entre el epitelio y el estroma y esta compuesta principalmente por fibras de colágeno I, III, V y VII. El estroma corneal subyacente al epitelio, supone el 90% del espesor corneal y consiste en un tejido colágeno avascular formado principalmente por fibras de colágeno I, III, V, VI, XII y XIV y proteoglicanos. Por debajo del estroma, se encuentra un fino entramado de colágeno de unas 11 micras de grosor, la membrana de Descemet que descansa sobre una monocapa de células hexagonales que configuran el endotelio corneal. La misión del endotelio es bombear agua desde la córnea hacia el humor acuoso para mantener así la transparencia de la córnea, esto lo consigue gracias a la existencia de bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasas<sup>53</sup>.

Vista desde su cara anterior, la córnea de un humano adulto normal tiene una forma elíptica al ser su diámetro horizontal (11,7 mm) algo mayor que el vertical (10,6 mm). La córnea es un segmento de esfera con una zona de máxima elevación (punto más anterior de la cornea, también llamado cúspide o vértice) excéntrica al estar situada en el cuadrante nasal superior. El radio medio de curvatura en el vértice es de 7,8 mm en la cara anterior y 6,6 mm en la cara endotelial, lo que le confiere un poder refractivo medio de 43 dioptrías. La media del grosor corneal en el vértice es en torno a 550  $\mu\text{m}$ , siendo el intervalo de confianza al 95% de esta media muy amplio (485-610  $\mu\text{m}$ ). Este grosor se va incrementando a medida que nos alejamos del vértice hacia el limbo, alcanzándose fácilmente las 700-800  $\mu\text{m}$  en la región perilímbica<sup>54, 55, 56, 57</sup>.

#### **4.2 Espesor Corneal Central en la Toma de Presión Intraocular**

La paquimetría es la prueba mediante la que se mide el espesor corneal. En general un grosor corneal central normal está en torno a 490-560 micras, aumentando desde el ápex al limbo donde el grosor se encuentra en 700-900 micras. Hay dos formas de realizar la paquimetría, una de ellas es la paquimetría óptica y la otra la paquimetría ultrasónica. Ésta última es la que se considera de referencia para la medición del ECC<sup>58,59</sup>. Existe cierta variabilidad según la raza, así los individuos de raza negra tienen córneas más delgadas que los caucásicos<sup>60</sup>.

El ECC se mide con el paquímetro ultrasónico aplicando la punta de la sonda perpendicularmente al centro de la córnea (Figura 18). El terminal emite una

onda de 20 MHz que es reflejada por la interfaz endotelio-HA. El ECC depende del tiempo transcurrido desde la salida a la llegada de la onda. El espesor corneal en micras (D) es el producto de la velocidad del sonido en metros por segundo por la mitad del tiempo empleado en microsegundos (T).  $D = C \times T/2$ . El emplazamiento de la sonda en el centro de la cornea así como su disposición lo más perpendicular posible a la misma, dependen del criterio del examinador; pese a este hecho, la reproducibilidad de este sistema ha sido ampliamente validada<sup>61</sup>.



**Figura 18. Medida del ECC con paquímetro ultrasónico**

Las técnicas de microscopía confocal o especular usadas para obtener imágenes corneales permiten también el cálculo del grosor corneal<sup>62,63,64</sup>.

La paquimetría óptica utiliza una señal luminosa y el retardo de la misma al atravesar la cornea se emplea para el cálculo de su grosor. Se han comunicado márgenes de error superiores con este sistema que con la paquimetría ultrasónica (10-20  $\mu\text{m}$ )<sup>62,63,64</sup>.

Tanto la biomicroscopía ultrasónica<sup>62,63,64</sup> como la tomografía de coherencia óptica (y su variante la interferometría de coherencia parcial)<sup>65,66</sup>, ambos métodos empleados para el diagnóstico por imagen del segmento anterior, han demostrado ser, además, útiles para determinar el grosor corneal de manera

fiable y reproducible. La tecnología de mapas de elevación del sistema Orbscan (OrbteK, Inc.) también se ha revelado como un excelente sistema para obtener el grosor corneal<sup>67,68</sup>.

Basado en el principio de Scheimpflug, el Pentacam, diseñado como sistema topográfico y de análisis del segmento anterior, se ha mostrado como un método altamente eficaz en la medición del grosor corneal.

Además del ECC existen otros parámetros corneales que influyen en la toma de la PIO. El astigmatismo corneal puede tener cierta influencia en las medidas de la PIO con GAT, pero no existe un acuerdo absoluto sobre la misma<sup>69,70</sup>.

El papel de la córnea en el glaucoma se está haciendo cada vez más evidente desde que se ha establecido la importancia del grosor corneal en esta patología. Por un lado se trata de un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión del glaucoma. Se postula que un mayor ECC es un factor protector para el desarrollo y progresión de esta neuropatía<sup>71,72</sup>.

Por otro lado el ECC es un factor de confusión en la valoración de la PIO con algunos tonómetros, es decir, sobreestima o infraestima la PIO en función del ECC<sup>73</sup>, por este motivo hay que tenerlo en cuenta en la práctica clínica habitual y hay que interpretar los valores de PIO obtenidos con los diferentes tonómetros en función del mismo. A este respecto, otros factores, como el astigmatismo corneal, o la queratometría también tendrían efecto sobre las medidas de PIO obtenidas con tonometría GAT. Son precisamente las limitaciones de este

sistema, y en especial su dependencia del ECC<sup>74</sup> las que han determinado el desarrollo de nuevos tonómetros menos afectados por las variables corneales. Recientemente, tras el desarrollo del analizador de respuesta ocular, ha cobrado interés un nuevo parámetro, la CH, el cual valora la elasticidad de este tejido y se calcula a partir de la deformación y posterior recuperación de la forma de la córnea en respuesta a un impulso de aire dirigido contra la superficie corneal. La CH ha demostrado estar relacionados con el desarrollo y progresión de la enfermedad glaucomatosa<sup>75,76</sup>, así, en pacientes glaucomatosos la CH es menor que ojos sanos y su disminución se ha relacionado con un empeoramiento del campo visual y un aumento de la excavación papilar<sup>75,76</sup>.

#### **4.3 Biomecánica Corneal<sup>77</sup>**

Se denomina biomecánica corneal a la ciencia que estudia la deformación y condiciones de equilibrio que sufre el tejido corneal cuando es sometido a una fuerza.

Para esto se basa en la exploración de sus estructura y función, intentando establecer reglas físico-matemáticas mediante la creación de modelos de comportamiento de dicho tejido corneal, que expliquen y predigan su respuesta dinámica frente a distintas situaciones fisiológicas y patológicas.

### 4.3.1 Bases físicas

La córnea es un material anisótropo y visco elástico, no lineal<sup>78</sup> desde el punto de vista biomecánico.

La elasticidad o resistencia elástica es la capacidad que tiene un material de recuperar su forma inicial después de sufrir una deformación en respuesta a una fuerza externa. Se denomina *módulo de elasticidad* a la razón entre el incremento de fuerza y la variación correspondiente en la deformación unitaria. El módulo de Young o módulo de elasticidad longitudinal es un parámetro que caracteriza el comportamiento de un material elástico, según la dirección en la que se aplica una fuerza. Para un material elástico lineal e isótropo, el módulo de Young tiene el mismo valor para una tracción que para una compresión, siendo una constante independiente del esfuerzo siempre que no exceda de un valor máximo llamado límite elástico, y que es siempre mayor que cero: si se fracciona cualquier material, aumenta su longitud. Tanto el módulo de Young como el límite elástico son distintos para los diversos materiales. El módulo de elasticidad es una constante elástica que, al igual que el límite elástico, puede encontrarse empíricamente mediante ensayo de tracción del material.

La ley de Hooke, también recoge el hecho de que la variación de deformación unitaria sea directamente proporcional a la variación de fuerza, siempre que no se sobrepase el límite elástico (Figura 19).



**Figura 19 Representación gráfica de la Ley de Hooke y el límite de elasticidad de diferentes materiales**

El valor del módulo de elasticidad determina la rigidez de cada material, cuanto mayor es este módulo, más rígido es el material y por tanto se requiere un mayor nivel de esfuerzo para lograr una determinada deformación.

Estudios ex vivo han demostrado que la córnea tiene un comportamiento elástico no lineal, debido a que el módulo de Young aumenta con el aumento del esfuerzo sobre la misma de manera no lineal. Por otra parte, el módulo de elasticidad de la córnea varía dependiendo del sentido direccional y regional a estudio.

Está probado que el módulo de elasticidad corneal es alto en la región meridional, en el centro, así como en las zonas paracentrales. También el módulo de elasticidad es alto en el limbo, debido a la organización específica de las fibrillas de colágeno<sup>78</sup>.

La cornea es por tanto un material anisótropo, ya que sus propiedades mecánicas y físicas varían en relación a la dirección en la que se aplique la fuerza.

Se define viscosidad de un fluido como la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales. Esta propiedad es una manifestación del movimiento molecular dentro del fluido. Las moléculas de regiones con alta velocidad chocan con las moléculas que se mueven con una velocidad menor, y viceversa. Estas interacciones provocan una transferencia de cantidad de movimiento entre dichas regiones del fluido. La viscosidad es dependiente de la fuerza aplicada y de la duración del estímulo.

Los materiales viscoelásticos exhiben tanto propiedades viscosas como propiedades elásticas cuando se deforman debido a la acción de una fuerza exterior, como resultado, la energía se disipa dependiendo de la fuerza aplicada y del tiempo.

La histéresis es una propiedad que tienen aquellos sistemas físicos que no reaccionan inmediatamente a la aplicación de una fuerza sobre ellos, sino que lo hacen con el transcurso del tiempo e incluso en ocasiones pueden no volver a su estado inicial previo a la deformación cuando cesa la fuerza. También puede definirse esta propiedad como la energía perdida durante el ciclo tensión-extensión.

Como con la mayoría de materiales biológicos, la córnea es viscoelástica y por lo tanto presenta histéresis.





**Figura 20 Representación gráfica del comportamiento de un material viscoelástico no lineal.**

En la figura 19 se representa el modelo típico de esfuerzo-deformación de un material viscoelástico no lineal. Las curvas de extensión y retracción no son coincidentes (viscoelástico), y la deformación no es directamente proporcional al esfuerzo describiendo una deformación curva (no lineal). La relación de esfuerzo y deformación no representa un comportamiento lineal, aunque en este caso al cesar el esfuerzo el material recupera su forma inicial. Como se puede observar al cesar el esfuerzo, la curva de retorno (verde) no es la misma que la recorrida en el sentido de aplicación del esfuerzo (roja). A la falta de coincidencia de las curvas de incremento y disminución del esfuerzo es precisamente lo que se definió previamente como histéresis elástica.

#### 4.3.2 Bases biológicas

El estado de la córnea se basa en el equilibrio dinámico de varios factores oculares (intracorneales y extracorneales), esto, además, puede estar complementado con una serie de factores extraoculares como pueden ser patologías o factores externos (traumatismos, cirugía).

Los factores intracorneales son propiedades inherentes de la córnea que le proporcionan elasticidad y permiten que mantenga su curvatura y con ello sus propiedades ópticas. Se trata del espesor corneal, la hidratación corneal y la disposición, densidad, composición y el entrecruzamiento de las fibras de colágeno del estroma, entre otros.

Las regiones de mayor importancia biomecánica dentro de la estructura corneal son:

- La membrana de Bowman: Afectada en patologías como el queratocono<sup>79</sup>. Esta membrana se considera un elemento importante a la hora de mantener la arquitectura corneal<sup>80,81</sup>.
- Composición del estroma corneal: La composición de glucosaminoglicanos presenta diferencias regionales de composición la mayor densidad de queratocitos<sup>82</sup>, así como la disposición de las fibras de colágeno, hacen al tercio anterior del estroma más resistente al edema y responsable de la estabilidad de la curvatura corneal<sup>83</sup>.

El glucosaminoglicano predominante en el estroma anterior es el dermatán-sulfato. Éste además es menos hidrofílico que el queratán-sulfato, que es el predominante en el estroma posterior<sup>84</sup>. Por otro lado, las fibras de colágeno presentan mayor entrecruzamiento en el estroma anterior<sup>85</sup>, con abundante matriz extracelular entre ellas.

Entre los factores extracorneales se incluyen:

- La PIO: en un ojo sano dicha presión tiene un efecto ligero sobre el espesor del estroma, pero en rangos altos de PIO pueden condicionar la aparición de edema epitelial y si la función endotelial además está comprometida puede aparecer edema corneal con cifras normales de presión.

- La presión atmosférica.

- La tensión ejercida por los párpados. Los párpados pueden influenciar cambios en la curvatura corneal<sup>86</sup>.

- La tensión ejercida por los músculos extraoculares.

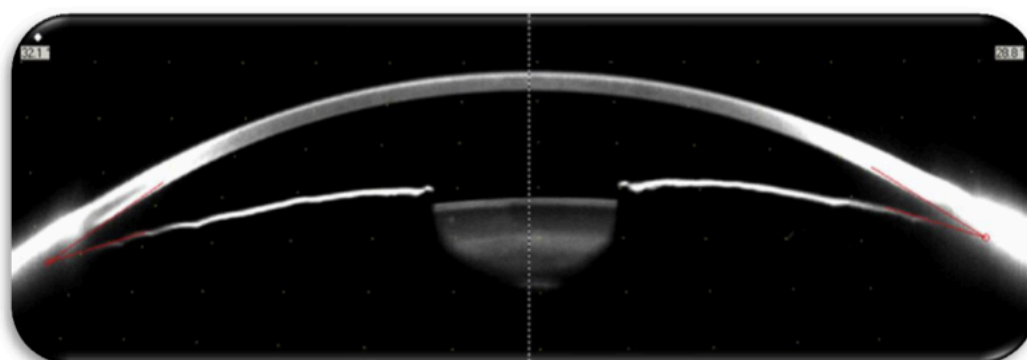
- La tensión ejercida por el músculo ciliar. Con la acomodación cambia la curvatura corneal debido a un acortamiento del diámetro corneal cuando se contrae el músculo ciliar<sup>87</sup>.

## **5. PENTACAM<sup>88,89,90,91,92</sup>**

Pentacam (Oculus, Inc., Wetzlar, Germany)<sup>93,94</sup> se trata de un tomógrafo que permite una reconstrucción matemática de la foto interna del elemento estudiado mediante la medida directa de la información de elevación. Dicho

sistema presenta un aumento en la profundidad de foco, obteniendo imágenes efectivas de la totalidad del segmento anterior del ojo.

Pentacam es un sistema avanzado de formación de imágenes Scheimpflug, principio patentado por el austriaco Theodor Scheimpflug en Viena en 1904, que elimina los errores de alineamiento que pueden ocurrir con otros procedimientos, además de acelerar la medida<sup>95,96</sup>.

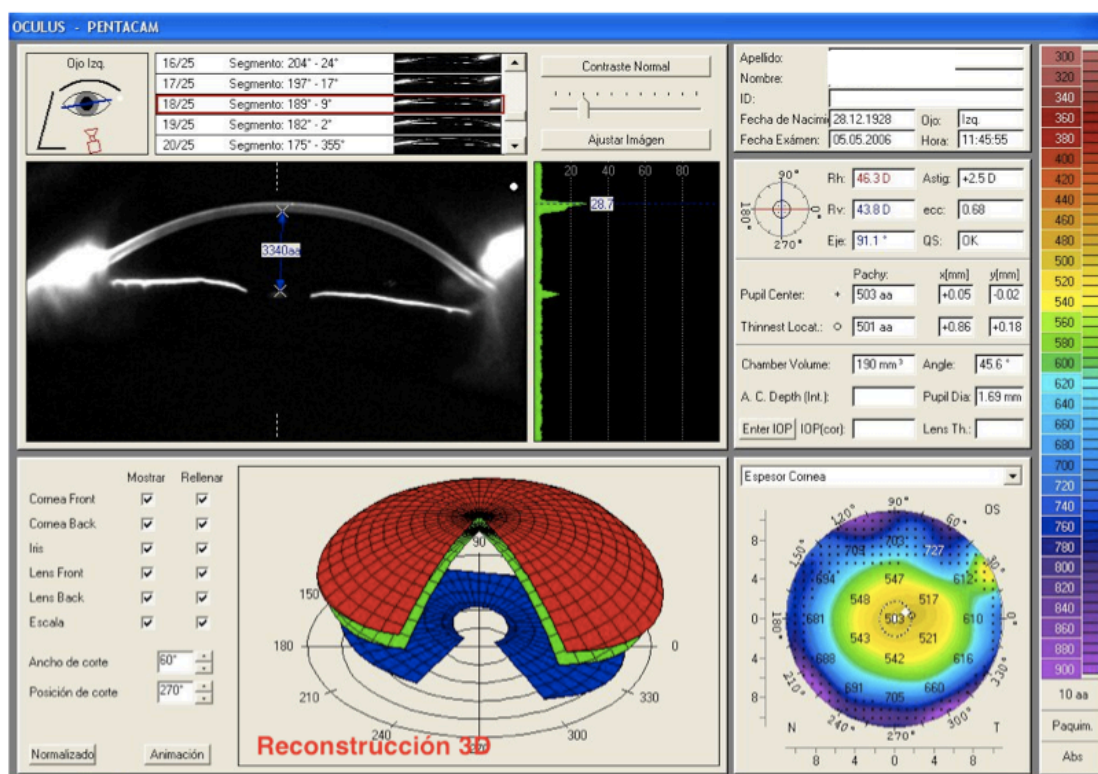


**Figura 21 Imagen de la cámara anterior del globo ocular obtenida mediante Pentacam**

El principio de Scheimpflug es una regla geométrica que describe la orientación del plano de foco de un sistema óptico (por ejemplo una cámara) cuando el plano de la lente no se sitúa paralelo al plano de la imagen. El principio de Scheimpflug se basa en que, para obtener mayor profundidad de foco, desplaza los tres planos, de forma que el plano del objeto, el de la imagen y el del dibujo, se cortan entre sí en un punto de intersección, mientras que en el plano tradicional estos planos son paralelos<sup>97</sup>.

Está formado por dos cámaras, una en el centro para controlar la fijación y poder corregir de forma automática los movimientos oculares, y otra montada sobre una rueda que al girar captura las imágenes. La técnica consiste en mediante una hendidura de barrido de luz monocromática, consistente en un LED azul libre de ultravioleta con una  $\lambda$  de 475 nanómetros (nm), proporcionar un modelo tridimensional de alta resolución, a partir de varias secciones ópticas ultrafinas, del segmento anterior del ojo, arrojando imágenes nítidas desde la superficie anterior corneal hasta la cápsula del cristalino. La cámara giratoria Scheimpflug es un método de no contacto que proporciona imágenes y medidas repetibles de topografía de ambas superficies de la córnea. Pentacam ha sido diseñado para rotar alrededor del eje visual capturando de 25 a 50 imágenes máximo, con un tiempo de duración que no supera los dos segundos, y analizando 500 puntos de elevación reales por cada captura, por lo que genera 25.000 puntos reales de evaluación<sup>98</sup>. Además, Pentacam controla la fijación ocular con una segunda cámara que captura y corrige los movimientos oculares, y nos informa de si la imagen obtenida es o no correcta. El sistema consta de una función donde la calidad del examen es definida teniendo en cuenta varios factores e índices. El instrumento utiliza un “quality factor” (QF), que nos indica si la medida es o no útil. Un QF mayor de 95 nos indica una buena medida.

Presenta la ventaja de que nos permite estudiar el punto de menor espesor en relación con el centro geométrico de la córnea, que es el punto de referencia, y el punto de máxima elevación de la cara anterior y posterior de la córnea. Otra de sus principales ventajas es que no contacta con el ojo.



**Figura 22 Hoja de resultados del Pentacam**

Se trata por lo tanto de una medida no invasiva, cuyo sistema de rotación permite obtener imágenes de cada una de las diferentes secciones, en relación a un mismo punto de referencia (el punto central de la córnea) y organizadas para así, como hemos comentado anteriormente, crear un modelo tridimensional de toda la cámara anterior del ojo. Mediante un algoritmo de trazado de rayos, el programa construye y determina cada una de las estructuras del segmento anterior. Las imágenes de Scheimpflug tomadas durante el examen serán digitalizadas y transmitidas al ordenador. Cuando el examen ha terminado, el ordenador calcula un modelo virtual en tres dimensiones del segmento anterior del ojo, del que se deriva toda la información adicional. El sistema permite, entre

otras funciones, magnificar las imágenes, compararlas, realizar mediciones manualmente, ajustar el contraste o animar la imagen en tres dimensiones.

Entre los múltiples usos de este instrumento, destaca en relación a esta tesis doctoral el cálculo del espesor corneal. Mediante las diferentes posiciones de las imágenes de Purkinje ofrecidas por la hendidura del Pentacam, podemos calcular dicho espesor corneal. El instrumento permite una valoración de limbo a limbo del espesor de la cornea, punto a punto, desde el epitelio hasta el endotelio, sin medir la película lagrimal. Mediante las dos cámaras que incorpora el sistema, podremos realizar medidas más precisas de la paquimetría. Se puede conocer el espesor corneal en cualquier punto manualmente sobre la pantalla. El mapa paquimétrico se deduce de las diferencias entre la cara anterior y posterior de la córnea; por tanto, es independiente del plano de referencia sobre el que se realizan los mapas de elevación. Tiene interés para localizar y medir el punto de menor espesor corneal, y relacionarlo con el punto de máxima elevación en los mapas de elevación anterior y posterior, así como con el centro geométrico de la córnea.

Además, puede corregir la presión intraocular de un paciente medida con tonómetro, la cual es introducida por el usuario, ajustándola de acuerdo a la paquimetría realizada por dicho sistema. Para realizar el cálculo, se debe elegir entre alguna de las fórmulas disponibles para tal fin: Ehler, Shah, Dresden y Orssengo. Esta última fórmula considera la curvatura corneal, además del espesor, para efectuar el cálculo.

Pentacam también dispone de un programa destinado a la detección de queratoconos, permite evaluar la opacidad tisular tanto de la córnea como del

cristalino y realiza un análisis tridimensional de la cámara anterior que comprende el ángulo, volumen y profundidad de la misma.

En resumen, el dispositivo Pentacam, gracias a las cámaras de Scheimpflug, actúa como un tomógrafo de alta resolución que permite reconstruir un modelo virtual tridimensional de las estructuras ópticamente visibles y siempre que no haya ninguna estructura opaca en el segmento anterior. Es útil para cuantificar no solo las aberraciones de la superficie corneal sino también el espesor corneal, la curvatura corneal, la apertura angular y la dispersión de la luz de la córnea por ejemplo tras un paciente sometido a una cirugía corneal.



# JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



# JUSTIFICACIÓN

El glaucoma es la segunda causa de ceguera a nivel mundial<sup>99</sup> y el principal factor de riesgo para su desarrollo es el aumento de la presión intraocular, es éste factor precisamente sobre el cuál podemos actuar tanto médica como quirúrgicamente y por ello es necesario que dispongamos de métodos de medida de la PIO que sean fiables.

En el momento actual, la tonometría de aplanación de Goldmann constituye el “gold” estándar para la medida de la PIO. Sin embargo, se sabe que está influenciada por el espesor corneal central, la curvatura y la estructura corneal (CH y CRF). El ECC es un factor de confusión en la medida de la PIO y a su vez es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad glaucomatosa.

La dependencia de GAT con el ECC ha determinado la aparición en los últimos años de numerosos dispositivos que tratan de solventar este condicionamiento, entre ellos el PRO, el ORA y más recientemente el CST. Sin embargo, este desarrollo tecnológico importante en cuanto a nuevos dispositivos de tonometría no ha sucedido del mismo modo en nuevos dispositivos de medida del ECC. A día de hoy la PAQUS sigue siendo el método de referencia en la medida del ECC. Llama la atención que la mayoría de los estudios consideran únicamente el ECC, aproximadamente  $1 \mu\text{m}^2$  correspondiente al centro geométrico de la córnea, y ésta ubicación esta generalmente determinada de una forma aproximada por el examinador que posiciona la sonda del paquímetro ultrasónico dónde considera que es el centro de la córnea. Puesto que la córnea tiene un diámetro

aproximado de 11,5 mm, consideramos que es una limitación tomarla en cuenta únicamente en su centro y por ello en nuestro estudio quisimos analizar los grosores medios de las diferentes regiones generadas en la segmentación y con ello evaluar la córnea en su totalidad.

Por otro lado, nos llamaba la atención el nuevo tonómetro CST y qué podían aportar sus parámetros de biomecánica corneal. Por ello, quisimos hacer la comparativa en cuanto a los valores de PIO, ECC y parámetros de deformabilidad con sus competidores en el mercado respectivamente, para analizar la validez del aparato e intentar comprender el comportamiento de la córnea cuando se deforma en los pacientes sanos.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

¿Qué aporta nuestro trabajo?

- Un numero alto de pacientes representativos de la población sana en los cuales se ha hecho una comparación de 4 tonómetros incluyendo el tonómetro de referencia de Goldmann.
- La comparativa de las propiedades biomecánicas corneales de los dos dispositivos más empleados en la actualidad: ORA y CST.
- La elaboración de dos fórmulas predictoras de la PIO (para GAT y PRO) teniendo en cuenta las variables de deformabilidad corneal y la curvatura corneal.
- La comparación de las medidas del ECC con tres paquímetros, incluyendo el paquímetro de referencia en la actualidad.
- El estudio de la córnea en su totalidad y su relación con la PIO proporcionada por el CST y a su vez la relación de la córnea en su

totalidad con los diferentes parámetros morfométricos de la córnea proporcionados por CST y ORA

Aunque existe la natural tendencia a buscar la aplicación directa de los conocimientos hemos preferido, frente a la brillantez y espectacularidad de las aplicaciones clínicas, profundizar en el conocimiento de los hallazgos, aumentando la población a estudiar para que de esta forma sea un trabajo muy fiable y con pocas grietas. En definitiva, hemos renunciado a la espectacularidad frente a la solidez de los resultados.

Dada la confusión existente en este campo hemos querido hacer un trabajo que sirva de referencia.

En definitiva, este proyecto de Tesis Doctoral supone un estudio minucioso y detallado de la presión intraocular, los parámetros de biomecánica corneal y la córnea de manera global en una población sana, que nos permite un mayor entendimiento de la fisiología ocular. Disponer de la normalidad permite todo tipo de comparaciones y confiamos en que estos resultados puedan ser de ayuda para futuros estudios en diferentes patologías oculares como la hipertensión ocular, los diferentes tipos de glaucoma o patologías diferentes corneales como el queracotono o las distrofias corneales.

# HIPÓTESIS

La tonometría GAT presenta limitaciones por su dependencia de las propiedades de deformabilidad corneal que pueden ser solventadas con los tonómetros más modernos ORA y Corvis ST y si se tienen en cuenta los parámetros de biomecánica corneal y la córnea en su totalidad.

# OBJETIVOS

Describimos a continuación los tres objetivos desarrollados en esta tesis:

## OBJETIVO I: PRESIÓN INTRAOCULAR Y ESPESOR CORNEAL CENTRAL

Comparación de la presión intraocular medida mediante tonometría de rebote, analizador de respuesta ocular, tonómetro Corvis ST y la tonometría de aplanación de Goldmann en pacientes sanos y la relación de cada tonómetro con el espesor corneal central. Relación del ECC medido con CST, PAQUS y Pentacam.

## OBJETIVO II: BIOMECÁNICA CORNEAL Y FÓRMULA PREDICTORA PIO

Comparación de los diferentes parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por el analizador de respuesta ocular y el Corvis ST. Influencia de los parámetros de deformabilidad corneal medidos con el ORA y el CST, así como la curvatura corneal medida con Pentacam, en la medida de la PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann y tonometría de rebote en pacientes sanos, generándose en ambos casos una fórmula predictora de la PIO.

## OBJETIVO III: SEGMENTACIÓN CORNEAL

Basándonos en un modelo de segmentación del grosor corneal, determinar la influencia del grosor medio corneal y el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación sobre la tonometría de no contacto Corvis ST y los diferentes parámetros de deformabilidad corneal del analizador de respuesta ocular y el Corvis ST en pacientes sanos.





# **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. MATERIAL

A continuación se detallan las especificaciones técnicas de los diferentes aparatos utilizados en este estudio:

- Tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT; Haag-Streit USA):

Se trata de un tonómetro que se instala en la lámpara de hendidura. Consta de dos módulos, un cono truncado y que contacta con la córnea y una balanza de torsión que aplica la fuerza a la porción aplanante. El cono consta de un doble prisma que convierte el área de aplanación circular en dos semicírculos. Los prismas están ajustados para que los márgenes internos de los semicírculos coincidan cuando se aplanan 3.06 mm, que es justo el diámetro del cono.

- Tonometría de Rebote iCare® Pro (iCare®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland):

Versión mejorada del tonómetro de rebote Icare (iCare®, Tiolat Oy, Helsinki, Finlandia) que posee un sensor de inclinación integrado que permite la medición de la PIO con el paciente en posición supina, así como en posición vertical, más habitual en la práctica clínica. Presenta un elemento de apoyo para la frente del paciente con ayuda de una rueda de ajuste manual, de manera que la distancia desde la punta de la sonda hasta la superficie de la córnea sea de 3 a 7 mm. El resultado de la PIO se muestra en una pantalla digital y justo debajo del valor de la PIO se muestra una indicación de la fiabilidad de la medición. Si la variación entre las mediciones está dentro de los límites normales, la desviación numérica

se muestra en color verde. Si la variación es ligeramente alta, la desviación se muestra en color amarillo, mientras que una variación alta se muestra en color rojo. Si la variación es alta, el tonómetro recomienda que se repita la medición. Se aceptaron únicamente medidas con una variación dentro de los límites normales (fiabilidad en color verde).

Características:

- Dimensiones: 23 cm x 6 cm x 10 cm
- Alimentación: Batería recargable.
- Rango de medición: 5 – 50 mmHg
- Exactitud: 0,1 mmHg

- Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York)

La versión 2.0 de ORA tiene un software único que identifica la mejor señal medida, que de forma automática aparece en la pantalla tras la exploración. Para asegurar la fiabilidad de las medidas se emplea el Waveform Score (WS), que se presenta en una escala de cero (0) a diez (10), siendo la fiabilidad mayor cuanto mayor es el valor obtenido.

- Tonómetro Corvis ST (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany):

Se trata de un tonómetro de aire que incorpora una cámara Scheimpflug de velocidad ultrarápida que recopila 4330 fotogramas por segundo y proporciona un video en tiempo real de la deformación corneal en respuesta al impulso de aire.

**Características:**

- Dimensiones: 268 x 538 x 520 mm
  - Alimentación: Externa
  - Rango de medición: 1- 60 mmHg
- 
- Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemania)

El Oculus Pentacam® es un instrumento de medida que mediante una cámara rotatoria permite obtener imágenes del segmento anterior y del ángulo camerular. Utiliza una cámara de Scheimpflug y una hendidura con luz monocromática, un LED azul libre de radiación ultravioleta, con una longitud de onda de 475 nm. Posee una cámara rotacional que capta 50 imágenes meridionales en menos de 2 segundos, evaluando 500 puntos de medida para cada una de las imágenes de la hendidura pudiendo generar imágenes en 3D.

**Especificaciones de la calidad de la imagen**

La calidad de la imagen (QS) es descrita teniendo en cuenta los factores e índices mostrados en la tabla 3. Si los comentarios son mostrados en amarillo los resultados deben ser comprobados con cuidado. Si los comentarios son mostrados en rojo una cuantía importante de errores ha sucedido durante el examen y el cálculo y debe ser repetido.

**Tabla 1. Factores e índices que determinan la calidad de la imagen de Pentacam**

Segmento anterior	Segmento posterior
Área analizada: >60%	Área analizada: >50%
Datos válidos:>95%	Datos válidos:>9%
Segmentos perdidos:< 3	Segmentos perdidos:< 3
Segmentos continuos perdidos:<2	Segmentos continuos perdidos:<2
Desviación del modelo:<10	Desviación del modelo:<10
Alineamiento XY: <1000	
Alineamiento Z:< 1000	
Movimientos oculares:< 150	

## 2. MÉTODOS

Se realizaron medidas en sujetos sanos con el tonómetro de aplanación de Goldmann (GAT; Haag-Streit USA); el tonómetro de rebote Icare Pro (ICare®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland), el analizador de respuesta ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York), el tonómetro de no contacto Corvis ST (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany), medida del espesor corneal central con paquímetro ultrasónico (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, USA) y medida de la curvatura corneal con Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Germany).

### 2.1 Diseño del Estudio

Estudio transversal.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Anexo I). El diseño del estudio se adaptó a las líneas de actuación descritas en la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica.

No ha existido ni existe interés comercial alguno en la motivación de la realización de este estudio.

## **2.2 Selección de la Muestra**

La población de estudio la constituyen 177 ojos de 177 voluntarios sanos. Los pacientes fueron seleccionados de manera consecutiva y prospectiva en la Consulta General del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos, así como trabajadores voluntarios sanos del mismo entre los meses de Septiembre y Noviembre de 2013.

Un ojo de cada sujeto fue elegido de forma randomizada para el estudio, la decisión de estudiar el derecho o el izquierdo se determinó de forma aleatoria ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)), a menos que sólo un ojo cumpliera los criterios de inclusión en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad mayor de 18 años
- Sujetos capaces de colaborar con las pruebas del estudio
- Capacidad para otorgar el consentimiento informado
- Errores refractivos menores de 5 dioptrías de defecto esférico y/o 2 dioptrías de cilindro

Los criterios de exclusión fueron:

- Historia previa de trauma o cirugía ocular
  - Dificultades físicas o mentales para llevar a cabo las pruebas
  - Malformaciones oculares, anomalías angulares y anomalías del nervio óptico (papilas excavadas, coloboma de papila etc.)
  - Tratamientos con potencial toxicidad para la retina
  - Tratamiento con laserterapia retiniana
  - Estar diagnosticado de alguna patología ocular salvo errores refractivos
- bajos que cumplan el criterio de inclusión.
- Enfermedades generales graves
  - No cumplir alguno de los criterios de inclusión
  - Retraso mental o cualquier otra limitación para la obtención del consentimiento informado.
  - Participación en cualquier otro estudio de investigación en los seis meses previos al inicio del estudio.

Las siguientes pruebas son llevadas a cabo en todos los sujetos:

- Anamnesis general:
  - Datos epidemiológicos: Nombre, sexo, fecha de nacimiento (edad)
  - Antecedentes personales generales: diabetes mellitus concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento, hipertensión arterial, dislipemia, otras enfermedades generales: sobretodo centrándonos en enfermedades cardiovasculares, tratamientos sistémicos previos y actuales: corticoides, cloroquina etc.



- Antecedentes personales oftalmológicos: Cirugías previas y/o tratamientos con láser, uso de corrección óptica, traumatismos, uveítis, tratamientos médicos tópicos oftalmológicos previos y actuales.
- Antecedentes familiares de glaucoma o hipertensión ocular.
- Refracción objetiva, subjetiva y queratometría.
- Agudeza visual corregida (mejor agudeza visual corregida) obtenida con un optotipo de Snellen situado a seis metros de distancia
- Biomicroscopía de cámara anterior incluyendo la evaluación de los párpados, conjuntiva, limbo, cornea, cámara anterior y vítreo.
- PIO medida con:
  - Tonometría de aplanación Goldmann,
  - Tonometría de rebote ICare® Pro
  - Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York)
  - Tonometro de aire Corvis ST (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany)

El orden en los que se determina la PIO ha sido determinado mediante aleatorización según [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Para evitar factores de confusión como la variación diurna de la PIO, todas las visitas se realizan en horario de mañana. Además, se establece un periodo de descanso entre tonómetros de al menos 5 minutos entre ellos y de tres minutos entre cada medida del mismo tonómetro. Todas las medidas fueron realizadas por el mismo observador.

- Medida de los parámetros corneales mediante Pentacam® (Oculus, Wetzlar,

Germany)

- Oftalmoscopia directa e indirecta con lente de +90 dioptrías (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU) para valorar el polo posterior, mácula y papila.

### **3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Todos los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito del estudio, los objetivos, riesgos y beneficios de la participación en el mismo, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno de su asistencia facultativa que pudieran precisar. Se les explicó las exploraciones y pruebas complementarias que se le iban a realizar. Todos firmaron el documento escrito del Consentimiento Informado (Anexo II) y se les proporcionó una copia del mismo. Durante el estudio se comentaron los resultados obtenidos a los integrantes del mismo.

El consentimiento informado fue aprobado previamente por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos.

En el diseño y realización del estudio se cumplió con todos los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en relación a la investigación médica en seres humanos.

Se consideró la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, que vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica.

En todo momento los estudios se sometieron a normas éticas que garantizaban el respeto a todos los seres humanos y la protección de su salud y sus derechos

individuales; conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

#### **4. HISTORIA CLÍNICA Y PROTOCOLO EXPLORATORIO (ANEXO III)**

##### **4.1 Historia Clínica**

Se realizó una historia clínica detallada en la visita de inclusión en el estudio:

- Datos epidemiológicos: edad, sexo, raza.
- Se interrogó al paciente respecto a sus antecedentes personales oftalmológicos (cirugías, tratamientos previos, traumatismos, uveítis, etc.) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio. Del mismo modo se investigó la presencia de patologías sistémicas que pudieran influir en la exploración oftalmológica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus (concretando tipo, tiempo de evolución y tratamiento), enfermedades cardiovasculares, respiratorias, etc., así como tratamientos generales actuales y previos.

##### **4.2 Protocolo Exploratorio**

1. Determinación de agudeza visual mejor corregida para visión lejana medida en la escala Snellen así como refracción objetiva y subjetiva.
2. Determinación de la PIO: se realizó mediante tonometría de aplanación (tonómetro Goldmann) tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y

clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) y con tonómetro de rebote (ICarePro®, Tiolat Oy, Helsinki, Finland) así como con el analizador de respuesta ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, New York) y el tonómetro de no contacto Corvis (Corvis ST®, Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Se realizaron tres medidas con cada uno de los tonómetros, empleándose la media de ellas en el análisis estadístico. En el caso de Icare Pro sólo se seleccionaron medidas de la PIO con fiabilidad válida (display en color verde) y en el caso de ORA sólo se seleccionaron medidas de alta calidad (WS de 7 o mejor). El orden de los diferentes tonómetros ha sido determinado mediante aleatorización según [www.randomization.com](http://www.randomization.com). Se establece un periodo de descanso entre tonómetros de al menos 5 minutos entre ellos y de tres minutos entre cada medida del mismo tonómetro. Todas las medidas fueron realizadas por el mismo observador.

3. Examen con lámpara de hendidura (Haag-Streit 900, Bern, Suiza) del segmento anterior incluyendo la evaluación de los párpados, conjuntiva, limbo, córnea, iris, pupilas, cámara anterior y vítreo anterior.

4. Medida del espesor corneal central con paquimetría ultrasónica: Se tomaron tres medidas del grosor corneal central con el paquímetro ultrasónico (Dicon P55, Paradigm Medical Industries Inc., Utah, USA) tras la instilación de una gota de anestésico doble (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU). Se tomó como medida la media de las tres.

5. Medida de los parámetros de deformabilidad corneal del analizador de respuesta ocular y del Corvis: Estos parámetros se obtienen automáticamente al mismo tiempo que se mide la PIO. En el caso del analizador de respuesta ocular

se seleccionaron tres medidas para cada variable con una waveform score (WS) de 7 o mejor (en una escala de 1 a 10 proporcionada por el software del aparato) y se introdujo la media de las tres medidas en el análisis estadístico. En el caso del Corvis se desecharon las medidas que el aparato tomó durante el parpadeo.

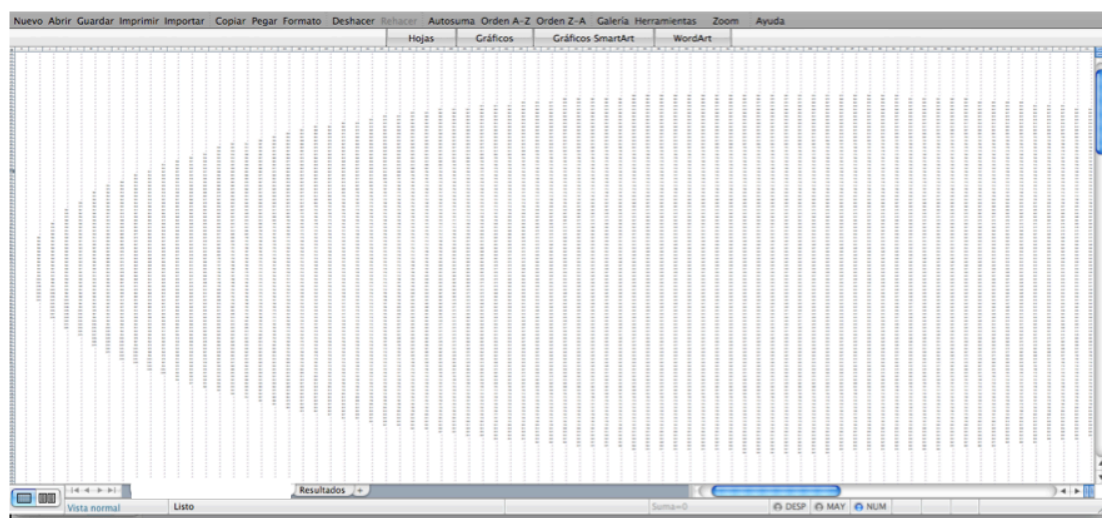
6. Medida de los parámetros corneales con topógrafo Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany). Se realizaron tres medidas válidas (QS=OK) separadas entre sí al menos un minuto. Se desecharon las imágenes no fiables catalogadas por el propio aparato según una escala colorimétrica (amarillo o rojo).

7. Oftalmoscopia indirecta de segmento posterior con lente de +90 D (Volk Optical Inc, Mentor, EEUU) previa midriasis farmacológica con colirio de Tropicamida al 0,5% (Alcon Laboratories Inc, Forth Worth, EEUU).

## **5. PROCIMIENTO PARA LA SEGMENTACIÓN ESPACIAL DE LA CÓRNEA**

Para realizar la segmentación corneal nos basamos en la realizada por el Dr. Sáenz-Francés en su Tesis Doctoral. La segmentación de la cornea se elaboró a partir de los mapas paquimétricos proporcionados por el Pentacam; este instrumento realiza medidas del grosor de toda la superficie corneal, perpendiculares a la superficie de la cornea, estando separada cada medida de

las adyacentes por 1  $\mu\text{m}$ , exportando los resultados en una hoja de calculo que mantiene, en dos dimensiones, la forma de la superficie corneal (Figura 23).



**Figura 23 Matriz bidimensional (R)**

Estas matrices bidimensionales creadas en la exportación las denominaremos R. De modo que una matriz R tendrá  $f$  filas y  $c$  columnas. Un elemento dado situado en una fila  $i$  y columna  $j$  ( $a_{ij}$ ) se corresponderá con el valor de grosor corneal en el punto  $ij$  de la matriz R. Aquellos puntos de la hoja de cálculo situados por fuera de la cornea presentan un dato nulo (-1 por convenio).

Las dimensiones de las matrices R varían de ojo en ojo y, más aun, el centro anatómico de la córnea, no coincide con el centro geométrico de la matriz. Estos hechos condicionan la necesidad de estandarizar los datos de tal manera que se posibilite el análisis de distintas matrices correspondientes con distintos ojos de diferentes dimensiones. Este propósito se logra merced a la creación de una matriz canónica X de igual dimensión para todos los casos, cuyo centro coincide con el centro anatómico de la córnea (entendido éste como el ápex corneal).

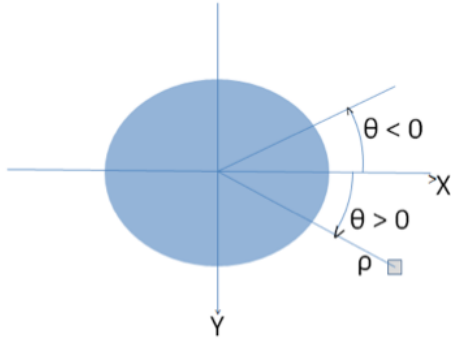
El tamaño de la matriz X ha de ser mayor que la mayor matriz R para así, asegurar que esta estará contenida en la primera; de esta manera, establecimos

que el tamaño de la matriz X había de ser de 201\*201. Sean la fila p y la columna q las coordenadas del ápex corneal en una matriz R dada (habitualmente el ápex corneal se sitúa en p=101 y q=101). La matriz R dada es insertada en una submatriz de la matriz X de tal manera que se ubica las coordenadas del ápex en el centro de la matriz (coordenadas 0, 0) manteniéndose el valor convenido de -1 para aquellas casillas que se encuentran por fuera del perímetro corneal. Así, la matriz canónica X se crea siguiendo el siguiente criterio:

$$x_{ij} = \begin{cases} r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es definido} \\ -1 & \text{iff } r_{i-(101-p) \ j-(101-q)} \text{ es indefinido} \end{cases}$$

### Ecuación 1

En relación al sistema de coordenadas de la matriz X, las coordenadas (x=0, y=0) son las del ápex corneal. Los valores positivos para las abscisas (x) se corresponden con localizaciones sitas hacia la derecha del ápex mientras que valores positivos en las ordenadas (y) se corresponden con localizaciones inferiores al ápex (de forma opuesta al sistema cartesiano convencional). Desde un punto de vista angular (Figura 24), al origen se sitúa a en el radio derecho horizontal, creciendo positivamente en el sentido positivo de las agujas del reloj.



**Figura 24 Sistema de coordenadas de la matriz X**

El proceso de segmentación comienza con la creación de una matriz intermedia S con las mismas dimensiones que la matriz X y en la cual cada valor  $S_{ij}$  de la misma, se corresponde con la recodificación de cada valor  $X_{ij}$  de la matriz X en el código numérico correspondiente con la posición que ocupa el valor  $X_{ij}$  en la matriz X. Así, para la segmentación que nos ocupa, esto es, un círculo central de radio  $\rho$  y n anillos concéntricos de la misma anchura, se crea un vector V con n+1 valores con el radio de cada región a crear: círculo central, 1o anillo, 2o anillo, ..., n+1 anillo:  $V=(V_1, V_2, \dots, V_{n+1})$ .

La máscara de segmentación (matriz S) se crea, como se explicó anteriormente, asignando un número de codificación a cada valor  $S_{ij}$  en función de en qué región se encuentra el valor  $X_{ij}$  de la matriz X (código 1 para el círculo central, 2 para el primer anillo y así sucesivamente). Así:

$$s_{ij} \begin{cases} 1 & \text{si } \rho(s_{ij}) \leq v_1 \\ 2 & \text{si } v_1 < \rho(s_{ij}) \leq v_2 \\ \dots & \\ n+1 & \text{si } v_n < \rho(s_{ij}) \leq v_{n+1} \\ -1 & \text{si } \rho(s_{ij}) > v_{n+1} \end{cases}$$

Donde



$$\rho(s_{ij}) = \sqrt{w_x^2 (i - p)^2 + w_y^2 (j - q)}$$

## Ecuación 2

Siendo  $w_x$  y  $w_y$  respectivamente el espacio horizontal y vertical existente entre cada

punto (o casilla de la matriz) que es de 1  $\mu\text{m}$  en ambos casos.

Basándonos en la experiencia de esta segmentación corneal que el Dr. Sáenz-Francés desarrolló en su tesis doctoral, decidimos, del mismo modo, que los segmentos corneales creados con la segmentación corneal, tuvieran la mayor anchura posible buscando una colinealidad tolerable en los modelos de regresión lineal construidos para determinar el efecto de las variables corneales sobre la PIO determinada con los diferentes tonómetros. Se consideró ausencia de colinealidad si la tolerancia era inferior a 0,1 y el factor de incremento de la variancia superior a 10. Las regiones o segmentos así generados se notaron en números romanos de mas central a más limbar (I para el círculo de centro apical, II para el anillo circundante al segmento I y así sucesivamente).

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos con el programa informático Microsoft Excel 2011 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) en el que se registraron todas las variables estudiadas.

El cálculo del tamaño muestral se realizó basándonos en estudios previos del efecto del ECC en las medidas de CH para disponer del 80% de potencia para detectar un coeficiente de regresión igual o mayor de 0,6 asumiendo un riesgo  $\alpha$  del 5%.

Los cálculos y tests estadísticos adecuados para el procesamiento y análisis de cada tipo de variable se ha realizado mediante el software estadístico SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y MedCalc (version 9.2; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Se fijó el nivel de significación estadística en  $p \leq 0.05$ .

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DS).

Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas del estudio mediante los test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el objetivo I de nuestra tesis, comparamos las medidas obtenidas usando los diferentes tonómetros por parejas mediante la t de Student para datos apareados. Se elaboraron gráficas de Bland-Altman para establecer la concordancia entre los tonómetros e identificar la posible existencia de sesgos.

Se correlacionó los valores de PIO de cada tonómetro con el espesor corneal central para examinar el posible efecto de la paquimetría en la medida de la PIO.

La concordancia entre paquímetros (CST, PAQUS y Pentacam) se determinó, de mismo modo, mediante las gráficas de Bland Altman.

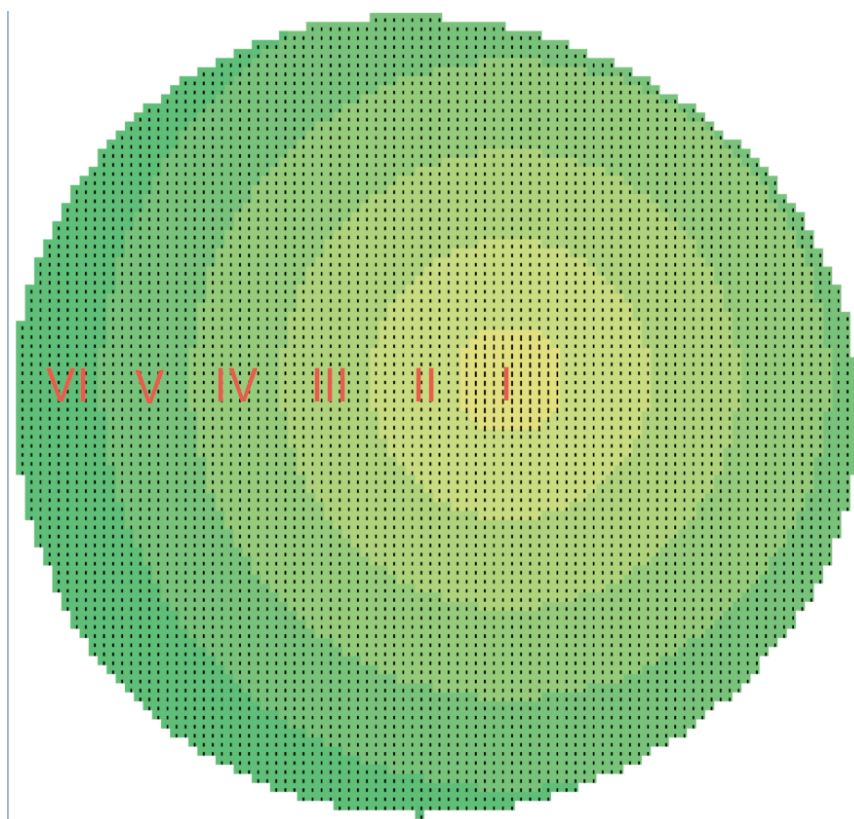
La influencia de las características corneales sobre cada tonómetro (Objetivo II) se estableció mediante análisis de regresión lineal multivariable; a este efecto, se construyeron sendos modelos de regresión lineal, uno para cada sistema de tonometría. En cada modelo las variables independientes (predictoras) son las mismas pero cambia la variable dependiente, siendo, respectivamente en cada caso, la PIO calculada por cada uno de los tonómetros estudiados, esto es, en cada caso, la variable dependiente fue la PIO expresada en mmHg pero determinada por los diferentes instrumentos empleados para determinarla.. El nivel de significación exigido fue  $p < 0,05$ .

Respecto a las variables independientes, como se ha dicho, fueron las mismas en los dos modelos de regresión lineal propuestos, siendo en concreto las siguientes:

- Histéresis corneal y factor de resistencia corneal determinado mediante ORA y expresado en mmHg.
- Tiempo de la primera y segunda aplanación, expresado en ms; velocidad de la primera y segunda aplanación, expresado en m/s; longitud de la primera y segunda aplanación, expresado en mm; amplitud de la deformación, expresada en mm; el radio corneal, expresado en mm y el tiempo en alcanzar la concavidad máxima expresada en ms. Todos estos parámetros fueron obtenidos mediante tonómetro Corvis.
- Espesor corneal central determinado mediante paquimetría ultrasónica y expresado en  $\mu\text{m}$ .
- Astigmatismo corneal determinado mediante Pentacam y expresado en dioptrías

Para la depuración de las variables independientes, se utilizó el criterio de información de Akaike.

Para analizar la relación entre los diferentes segmentos corneales con las presiones intraoculares y los parámetros de deformabilidad corneal de ORA y CST (Objetivo III) nos basamos en los mapas paquimétricos generados con el Pentacam. Éste instrumento analiza las medidas de espesor corneal de toda la córnea perpendicular a su superficie separadas por una distancia de 1  $\mu\text{m}$ . Realizamos una división de la córnea en una zona circular central de 1mm de radio (llamada REG1) centrada en el ápex corneal y diferentes anillos concéntricos de 1mm de anchura cada uno con el mismo centro (5 anillos hasta alcanzar el limbo corneal denominados REG2 a REG 6 respectivamente a medida que nos vamos acercando al limbo (Figura 25).



**Figura 25 Córnea segmentada en regiones**

Para establecer la relación entre dichos anillos y las presiones intraoculares medidas con GAT, PRO, PIOCor (medida con CST) y PIOg y PIOcc (medidas con ORA) realizamos se construyeron varios modelos de regresión lineal multivariable siendo en cada uno la variable dependiente las medias de PIO y las explicativas los grosores corneales.

La relación de los segmentos paquimétricos circulares corneales creados con Pentacam y los parámetros biomecánicos corneales CH y CRF (del ORA) y APL1TIME, APL2TIME, APL1VEL, APL2VEL, APL1LENG, APL2LENG, HICONTIME y DEFORAMP (del CST), la establecimos elaborando diferentes modelos de regresión lineal. En cada uno de ellos la variable dependiente fue el parámetro de deformabilidad corneal y las variables explicativas fueron las medidas de grosores corneales.

Diez modelos de regresión lineal multivariante fueron contruidos, en cada uno de ellos respectivamente, la variable dependiente fue CH y CRF (del ORA) y APL1TIME, APL2TIME, APL1VEL, APL2VEL, APL1LENG, APL2LENG, HICONTIME y DEFORAMP (del CST), mientras que en todos ellos las variables explicativas fueron los grosores de las regiones 1 (REG1) a la 6 (REG6) junto con las interacciones de primer orden (productos cartesianos) entre ECC y la media de grosor de REG1 a REG6.

Se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC) para seleccionar la mejor ecuación de regresión lineal en todos los casos.

#### COMPROBACIÓN DE LA VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL PROPUESTOS. ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES.

$\alpha$ .-Identificación de valores alejados en la variable dependiente: se hizo mediante revisión de los residuales externamente estudentizados considerándose como anormal un 5% o más residuales externamente estudentizados por fuera del intervalo  $\pm 2$ .

$\beta$ .-Detección de valores alejados en las variables independientes (predictoras): se hizo mediante análisis de los valores de influencia centrados (leverage); se consideraron anómalos aquellos casos con valor de influencia centrado superior a  $2 \cdot (q+1)/n$ .

$\gamma$ .-Detección de los valores alejados que afectan sustancialmente a las estimaciones de los parámetros del modelo (valores influyentes): se hizo

mediante examen de la distancia de Cook (se consideraron anómalas distancias mayores de 1), del estadístico DFBETAS (se consideraron anómalos valores superiores al cociente de 2 entre la raíz cuadrada del tamaño muestral), del estadístico DFFITS (se consideraron anómalos valores superiores a la raíz cuadrada del cociente del producto de 4 por la suma de  $q$  más 1 entre el tamaño muestral) y de la razón de covarianza considerándose anómalos valores por fuera del intervalo  $1 \pm 3 \cdot (q+1)/n$ .

δ.-Comprobación del supuesto de normalidad: se verifico mediante el examen del diagrama de caja de los residuales estandarizados así como mediante la aplicación de los tests de Saphiro-Wilk y Kolmogorov-Smirvov a dichos residuales.

ε.-Comprobación de la linealidad y homocedasticidad (examen de los gráficos de los residuales): se representaron gráficamente los residuales externamente estudentizados en función de los valores previstos estandarizados y en función de cada una de las variables predictoras.

ζ.-Comprobación del supuesto de independencia: por un lado se representó gráficamente los residuales de cada sujeto en función de los residuales del sujeto anterior prestando atención a la aleatoriedad de la distribución de los puntos o, en su defecto, a su tendencia; por otro lado, se empleó la prueba de autocorrelación de Durbin-Watson considerando se como anómalos valores distintos de 2.

$\eta$ .-Detección de fenómenos de colinealidad: se valoró mediante la tolerancia y el factor de incremento de la variancia (VIF) considerándose como anómalos valores inferiores a 0,1 para la primera y superiores a 10 para el segundo.

#### TRANSFORMACIONES ALGEBRAICAS PREVISTAS EN CASO DE AUSENCIA DE VALIDEZ DE LOS MODELOS DE REGRESIÓN PROPUESTOS.

En caso de vulneración de los marcadores de fiabilidad (expuestos en D6) se previeron, en primer lugar la retirada de los casos que generan resultados anómalos en análisis de los residuales y, si lo anterior resultaba infructuoso o insuficiente, la realización de las siguientes transformaciones algebraicas:

$\alpha$ .-Transformación logarítmica.

$\beta$ .-Transformación raíz cuadrada.

$\gamma$ .-Transformación recíproca.

$\delta$ .-Transformación cuadrática.

$\epsilon$ .-Transformación arco seno.

En caso de resultar inválidos los modelos de regresión originales y no corregirse mediante la eliminación de los casos que generan la invalidez, se previó proceder a las transformaciones algebraicas descritas reevaluándose de nuevo el modelo



tras la transformación correspondiente, para elegir como definitivo el que presente mejor resultado en las pruebas de análisis de los residuales.



# **RESULTADOS**

---



# RESULTADOS

## 1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Todos los pacientes que firmaron el consentimiento informado concluyeron el estudio. Se incluyeron 177 ojos de 177 pacientes voluntarios sanos, todos ellos de raza caucásica y todos cumplían los criterios de inclusión del estudio y ninguno presentaba ninguno de los criterios de exclusión. La tabla 2 resume las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. El 60% de la muestra eran mujeres (105 pacientes) y el 40% hombres (72 pacientes). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de  $46,1 \pm 16,8$  años. En todos los casos se pudieron tomar las medidas con los diferentes aparatos a todos los pacientes. El 56% (99 ojos) de los ojos estudiados fueron ojos derechos y el 44% (78 ojos) ojos izquierdos.

**Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada**

<b>Número de pacientes</b>	<b>177</b>
<b>Edad media <math>\pm</math> DE (años)</b>	<b><math>46,1 \pm 16,8</math></b>
<b>Sexo masculino</b>	<b>72 (40%)</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>105 (60%)</b>
<b>Ojo derecho</b>	<b>99 (56%)</b>
<b>Ojo izquierdo</b>	<b>78 (44%)</b>

A continuación, se muestran por separados los diferentes resultados de los tres objetivos desarrollados en esta Tesis Doctoral:

## 2. RESULTADOS OBJETIVO I

**OBJETIVO I: Comparación de la presión intraocular medida mediante tonometría de rebote, analizador de respuesta ocular, tonómetro Corvis ST y la tonometría de aplanación de Goldmann en pacientes sanos y la relación de cada tonómetro con el espesor corneal central. Relación del ECC medido con CST, PAQUS y Pentacam.**

La media de la PIO ( $\pm$ DS) de los 177 sujetos usando los tres tonómetros fue de  $15,5 \pm 2,8$  mmHg para GAT;  $14,6 \pm 2,3$  mmHg para PRO;  $15,4 \pm 2,8$  mmHg para CST y  $13,6 \pm 3,6$  mmHg y  $13,5 \pm 3,6$  mmHg para ORA (PIOg y PIOcc respectivamente).

**Tabla 3. Valores de PIO con los diferentes tonómetros**

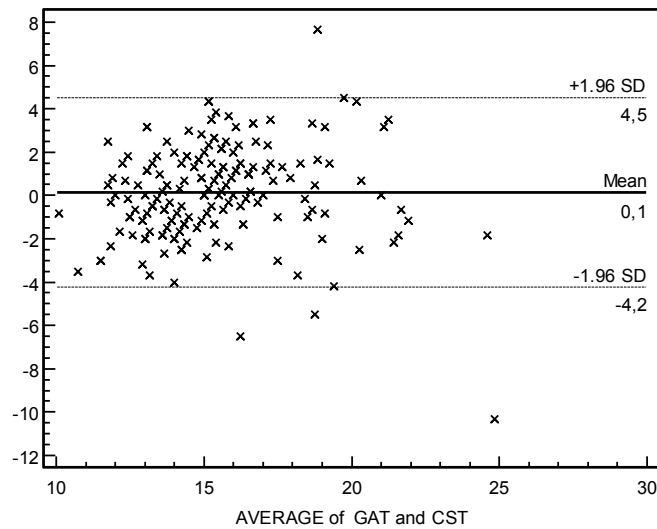
Tonómetro	Media (mmHg)	DE	Rango
GAT	15,5	2,8	9- 23
PRO	14,6	2,3	8,3-20,5
PIOg-ORA	13,6	3,6	4,3-23,1
PIOcc-ORA	13,5	3,6	4,7-24,5
CST	15,4	2,8	10,5- 25

La diferencia media entre las medidas de los cuatro tonómetros fueron: PRO-CST:  $-0,8 \pm -0,7$  mmHg ( $p=0,001$ ) (IC 95%: 3,14-6,62) siendo la diferencia menor de 3 mmHg en el 78,5% de los casos; 0,14 mmHg ( $p=0,398$ ) (95%IC: -0,19-0,47) para la PIO con GAT versus la PIO del CST, siendo la diferencia menor de 3 mmHg en el 82% de los casos; 1,72 mmHg ( $p<0,001$ ) (95% IC: 1,37-2,07) para la PIO de CST versus la PIOg del ORA, siendo la diferencia menor de 3 mmHg en el 62,3% de los casos; 1,85 mmHg ( $p<0,001$ ) (95%IC: 1,38-2,33) para la PIO de CST versus la PIOcc del ORA, siendo la diferencia menor de 3 mmHg en el 58,9% de los casos.

**Tabla 4. Comparativa entre tonómetros**

<b>Tonómetros</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p</b>
<b>GAT - CST</b>	0,14	0,39
<b>PRO- CST</b>	-0,8	0,001
<b>CST - PIOg ORA</b>	1,72	0,001
<b>CST- PIOcc ORA</b>	1,85	0,001
<b>GAT- PIOg ORA</b>	0,29	0,01
<b>GAT- PIOcc ORA</b>	-0,47	0,001

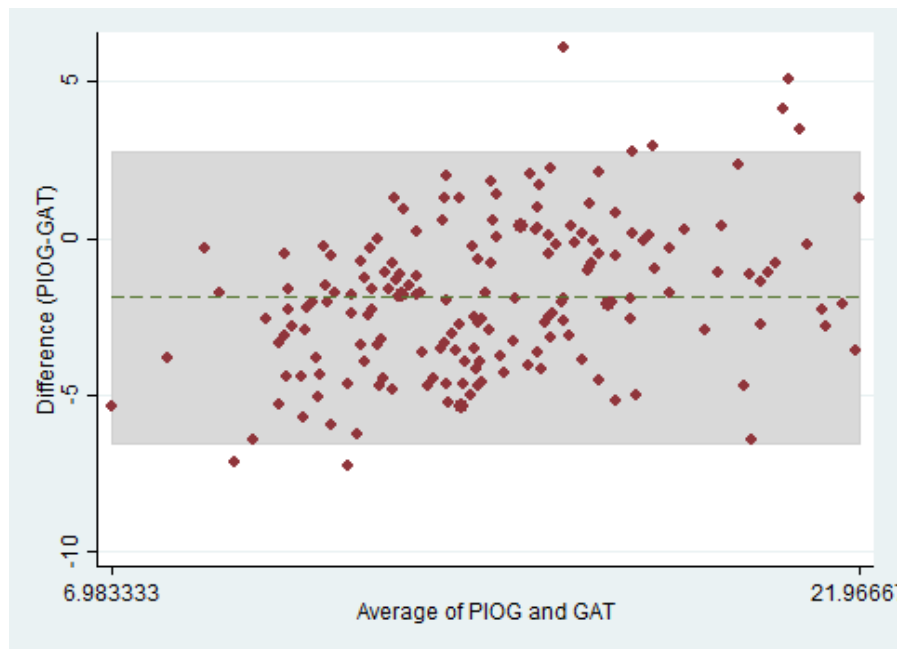
La diferencia media entre la PIO de GAT y la PIO del CST se mantuvieron constantes en todo el rango de medida (slope=0,041,  $p=0,639$ ) (Figura 26).



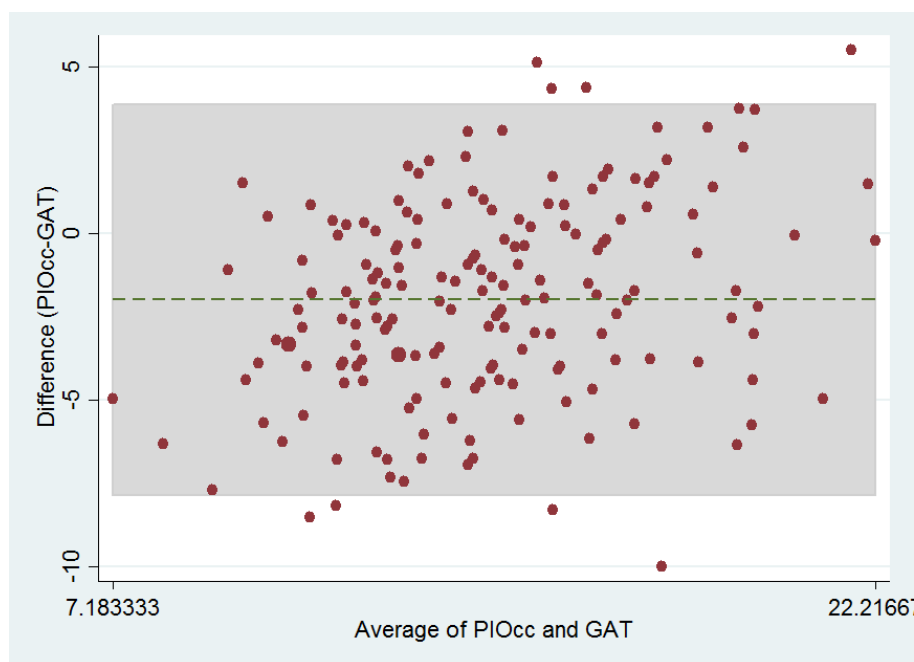
**Figura 26 Gráfica de Bland-Altman. Tonometría GAT-CST vs. la media de los dos**

Sin embargo, existió un error proporcional cuando se comparó la PIO de GAT con la PIOg del ORA, así en rangos bajos de PIO, ORA infraestimó los valores de PIO mientras que para rangos altos, ORA sobreestima la presión en comparación con GAT (GAT vs. PIOg-ORA slope -0,468,  $p < 0,001$ ; GAT vs. PIOcc-ORA: slope -0,290,  $p < 0,001$ ). (Figuras 27 y 28)



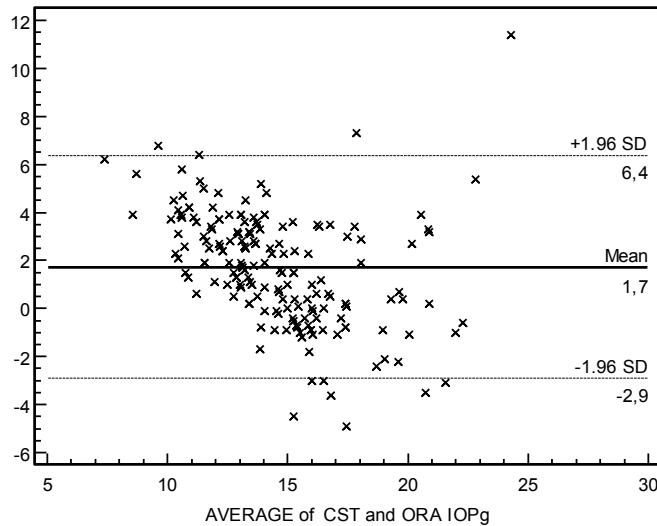


**Figura 27** Gráfica de Bland-Altman PIOG-GAT vs. la media de los dos

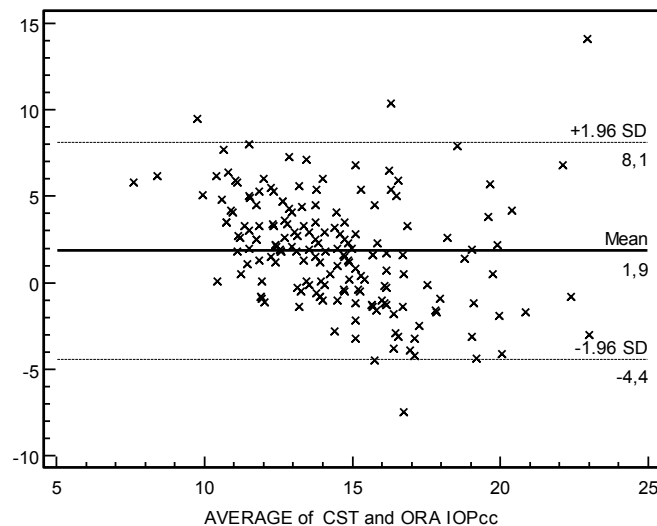


**Figura 28** Gráfica de Balnd-Altman PIOcc-GAT vs. la media de los dos

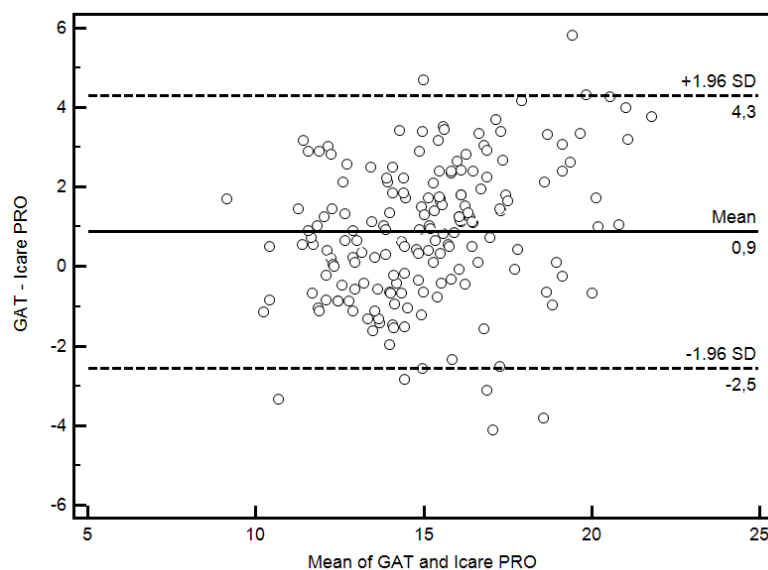
Del mismo modo, al comparar la PIO del CST y la PIOg de ORA, se encontró que ORA tiende a infraestimar la PIO en rangos bajos de presión y a sobreestimar en rangos altos en comparación con CST (PIO-CST vs. PIOg-ORA: slope -0,504,  $p < 0,001$ ; PIO-CST vs. PIOcc-ORA: slope -0,355,  $p < 0,001$ ) (Figuras 29 y 30).



**Figura 29 Gráfica de Bland-Altman CST-PIOg vs. la media de los dos**



**Figura 30 Gráfica de Bland-Altman CST-PIOcc vs. la media de los dos**

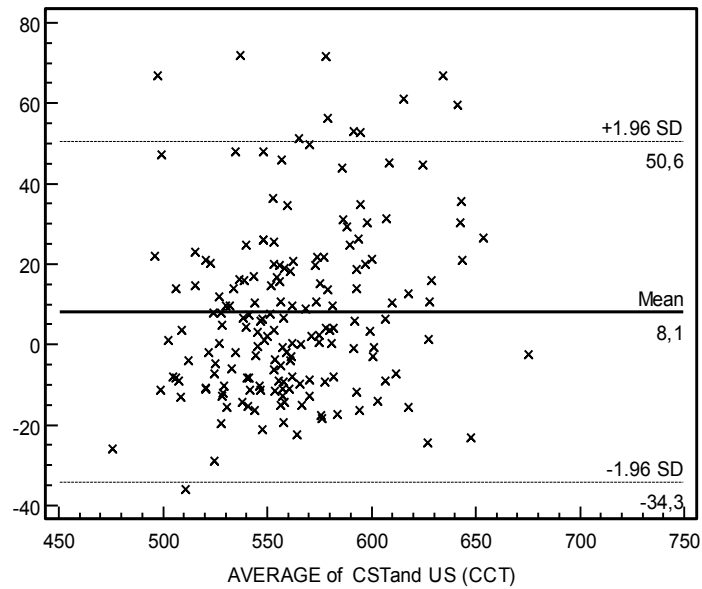


**Figure 31 Gráfica de Bland-Altman GAT-PRO vs. la media de los dos**

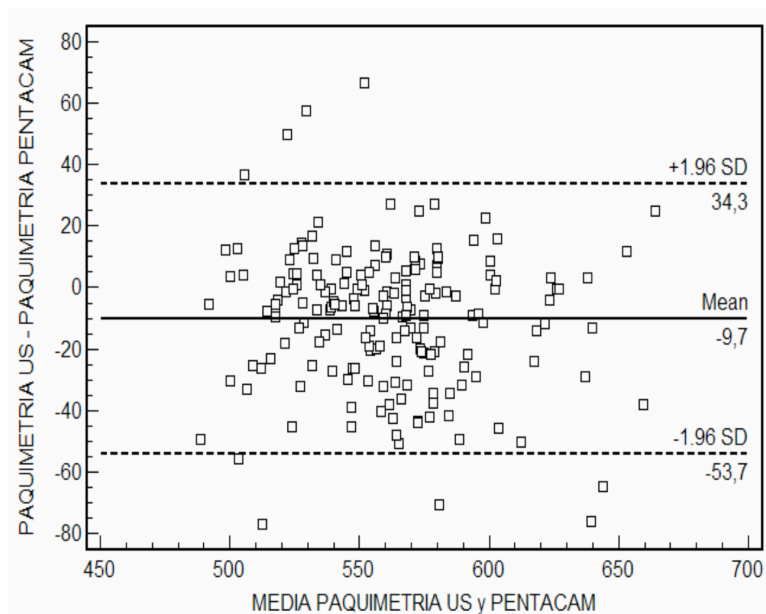
Existió una correlación estadísticamente significativa entre el ECC y la PIO de GAT ( $r=0,325$ ;  $p<0,001$ ), entre el ECC y la PIO del CST ( $r=0,428$ ;  $p<0,001$ ), entre el ECC y la PIO del PRO ( $r=0,385$ ,  $p<0,001$ ) y entre el ECC y la PIOg del ORA IOPg ( $r=0,340$ ;  $p<0,001$ ). La correlación entre el ECC y la PIOcc del ORA no fue estadísticamente significativa ( $r=0,060$ ;  $p=0,429$ ).

No encontramos ninguna complicación con el uso de los tonómetros utilizados.

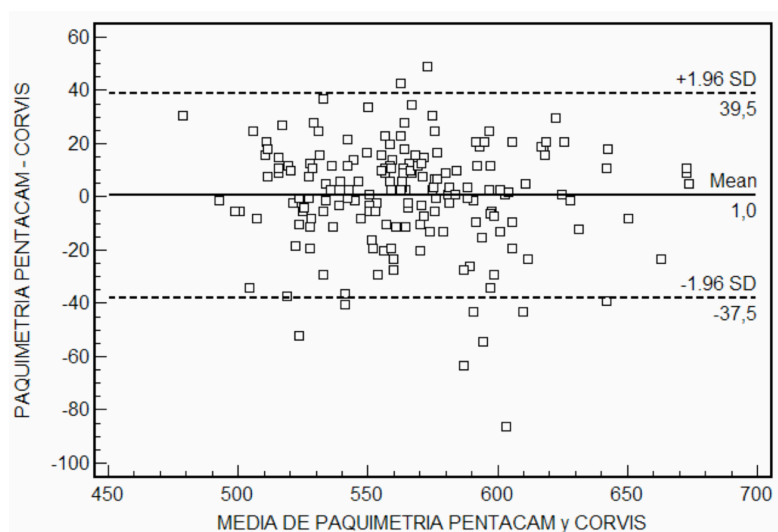
El ECC medio (media  $\pm$  DS) obtenida con el PAQUS fue de  $556,19 \pm 34,47$  micras, con el Pentacam de  $570,38 \pm 36$  micras y con el CST de  $564,03 \pm 39,56$  micras. La diferencia media entre el ECC obtenido con PAQUS y Pentacam fue de  $-14,18$  micras ( $p<0,01$ ) (IC al 95% :  $-17,11$ -  $-11,25$ ) (Figura 33). La diferencia media entre el ECC obtenido con PAQUS y CST fue de  $-7,73$  micras ( $p<0,01$ ) (IC al 95% :  $-11,02$ -  $-4,44$ ). (Figura 32).



**Figura 32 Gráfica de Bland-Altman : Paquimetría CST-PAQUS vs. la media de las dos.**



**Figura 33 Gráfica de Bland-Altman. PAQUS- Paquimetría Pentacam vs. la media de los dos**



**Figure 34 Gráfica de Bland-Altman Paquimetría Pentacam- Paquimetría CST vs. la media de los dos**

### 3. RESULTADOS OBJETIVO II

**OBJETIVO II:** Comparación de los diferentes parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por el analizador de respuesta ocular y el Corvis ST. Influencia de los parámetros de deformabilidad corneal medidos con el ORA y el CST, así como la curvatura corneal medida con Pentacam, en la medida de la PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann y tonometría de rebote en pacientes sanos, generándose en ambos casos una fórmula predictora de la PIO.

**a)** Comparación de los diferentes parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por el analizador de respuesta ocular y el Corvis ST.

En la siguiente tabla se resume la media  $\pm$  DE de todos los parámetros biomecánicos estudiados:

**Tabla 5 Media de los parámetros corneales estudiados**

Parámetro corneal	Media	DE
ECC-Paquis ( $\mu$ )	556,19	34,47
CH (mmHg)	11,21	1,76
CRF (mmHg)	10,55	1,87
Defamp (mm)	4,47	0,98
Apl1time (ms)	7,36	0,38
Apl1vel (m/s)	0,14	0,03
Apl1length (mm)	1,78	0,23
Apl2time (ms)	21,22	1,7
Apl2vel (m/s)	-0,32	0,07
Apl2length (mm)	1,84	0,41
Highcontime (ms)	16,35	0,43
Radius (mm)	7,85	1,07

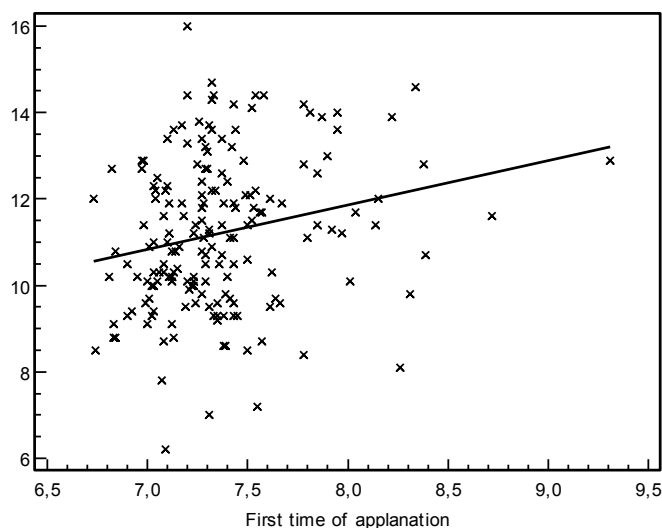
El CRF determinado por el ORA mostró una correlación estadísticamente significativa con los siguientes factores corneales (Tabla 6) proporcionados por el CST: Defamp ( $r = -0,450$ ;  $p < 0,001$ ), Apl1time ( $r = 0,625$ ;  $p < 0,001$ ), Apl1vel ( $r = -0,307$ ;  $p < 0,001$ ), Apl2vel ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,001$ ), Highcontime ( $r = 0,150$ ,  $p = 0,046$ ) y con el radio corneal ( $r = 0,411$ ;  $p < 0,001$ ).

La HC también determinada por el ORA se correlacionó de manera estadísticamente significativa con las siguientes variables (Tabla 6): Apl1time ( $r=0,221$ ;  $p=0,003$ ) (Figura 35), Apl2time ( $r=0,208$ ;  $p=0,005$ ); Highcontime ( $r=0,158$ ;  $p=0,036$ ) y con el radio corneal ( $r=0,173$ ;  $p=0,021$ ).

**Table 6 Correlaciones de los parámetros biomecánicos de ORA y CST.**

	<b>CRF</b>	<b>CH</b>
<b>Defamp</b>	-0,45**	-0,08
<b>Apl1time</b>	0,62**	0,22**
<b>Apl1vel</b>	-0,31**	-0,04
<b>Apl1length</b>	0,12	0,05
<b>Apl2time</b>	0,02	0,21**
<b>Apl2vel</b>	0,25**	0,08
<b>Apl2length</b>	-0,06	-0,03
<b>Highcontime</b>	0,15*	0,16*
<b>Radio</b>	0,41**	0,17*

\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$



**Figura 35 Gráfica de dispersión de puntos: Correlación entre HC y Apl1time**

**b) Influencia de los parámetros de deformabilidad corneal medidos con el ORA y el CST, así como la curvatura corneal medida con Pentacam, en la medida de la PIO medida con tonometría de aplanación de Goldmann y tonometría de rebote en pacientes sanos, generándose en ambos casos una fórmula predictora de la PIO.**

El análisis de regresión multivariable mostró una relación directa estadísticamente significativa entre la PIO medida con GAT fueron el CRF del ORA, la Ampdef del CST, el Apl1time y la Apl2vel del CST. Relación inversa estadísticamente significativa mostraron la edad, la K1 del Pentacam y la CH del ORA. El modelo ajustado con estas variables obtuvo un coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_{adj}$ ) de 0,68.

La ecuación predictora de la PIO para GAT sería:



$$\text{PIO GAT} = -26,9 + (-0,04 \cdot \text{Edad}) + (-0,02 \cdot \text{Kmax}) + (1,14 \cdot \text{CRF}) + (-1,69 \cdot \text{CH}) + (0,41 \cdot \text{DefAmp}) + (1,40 \cdot \text{Apl1time}) + (2,22 \cdot \text{Apl2vel})$$

El análisis de regresión lineal multivariable mostró una relación directa estadísticamente significativa entre la PIO medida con PRO y el CRF del ORA, APL1time de CST y Apl2vel de CST. Relación inversa estadísticamente significativa mostró la Kmax del Pentacam. El modelo ajustado con estas variables obtuvo un coeficiente de determinación de 0.61.

La ecuación predictora de la PIO para Icare- Pro sería:

$$\text{PIO PRO} = -15,1 + (-0,3 \cdot \text{Kmax}) + (0,06 \cdot \text{CRF}) + (3,12 \cdot \text{Apl1time}) + (1,04 \cdot \text{Apl2vel})$$

El EEC medido con paquimetría ultrasónica quedó fuera de ambos modelos.

En la siguiente tabla (Tabla 7) se muestran todas las correlaciones entre los diferentes tonómetros estudiados y los parámetros de biomecánica corneal proporcionados por ORA y CST y el EEC medido con PAQUS

**Tabla 7. Correlación entre los tonómetros y los parámetros biomecánicos corneales**

	GAT	PRO	PIOCor	PIOgORA	PIOccORA
<b>ECC-Paqus</b>	0,325**	0,385**	0,428**	0,34**	0,06
<b>CH</b>	0,10	0,24**	0,23**	0,01	-0,51**
<b>CRF</b>	0,53**	0,61**	0,63**	0,59**	0,08

<b>Defamp</b>	-0,54**	-0,63**	-0,77**	-0,65**	-0,51**
<b>Apl1time</b>	0,7**	0,72**	0,99**	0,76**	0,54**
<b>Apl1vel</b>	-0,38**	-0,46**	-0,58**	-0,47**	-0,38**
<b>Apl1length</b>	0,14	0,04	0,06	0,13	0,08
<b>Apl2time</b>	-0,19**	-0,20**	-0,23**	-0,24**	-0,32**
<b>Apl2vel</b>	0,38**	0,37**	0,38**	0,3**	0,21**
<b>Apl2length</b>	0,03	-0,03	-0,04	-0,06	-0,04
<b>Highcontime</b>	0,03	-0,03	0,01	0,04	-0,05
<b>Radio</b>	0,33**	0,42**	0,55**	0,46**	0,31**

\*p<0,05; \*\*p<0,01

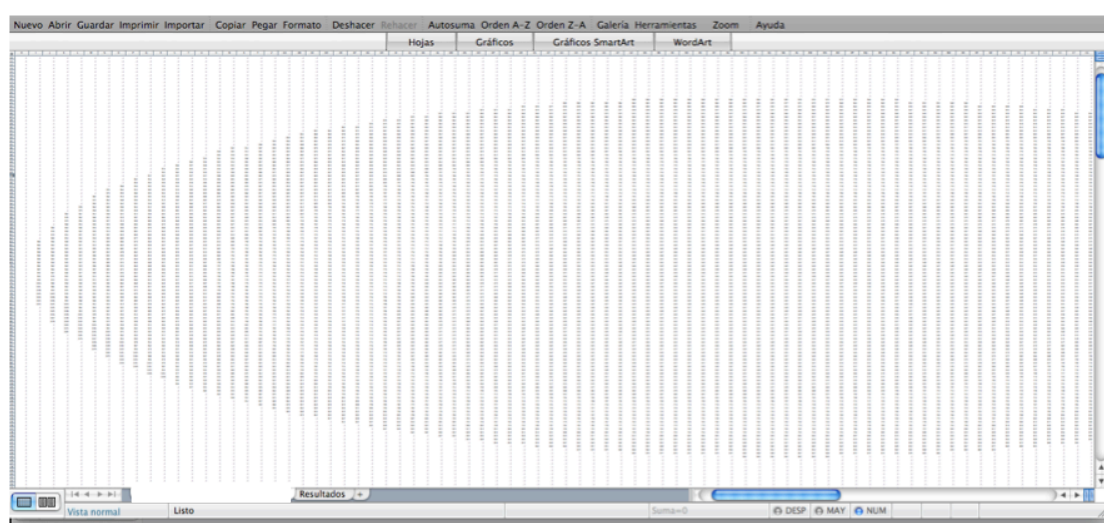
#### 4. RESULTADOS OBJETIVO III

**OBJETIVO III: Basándonos en un modelo de segmentación del grosor corneal, determinar la influencia del grosor medio corneal y el grosor medio de las regiones corneales generadas en la segmentación sobre la tonometría de no contacto Corvis ST y los diferentes parámetros de deformabilidad corneal del analizador de respuesta ocular y el Corvis ST en pacientes sanos.**

La segmentación de la cornea se realizó a partir de los mapas paquimétricos del Pentacam; este instrumento posee un software de exportación de datos mediante el cual se representa en una hoja de cálculo de Excel el mapa de grosores corneales en dos dimensiones; de esta manera, cada casilla de la hoja de

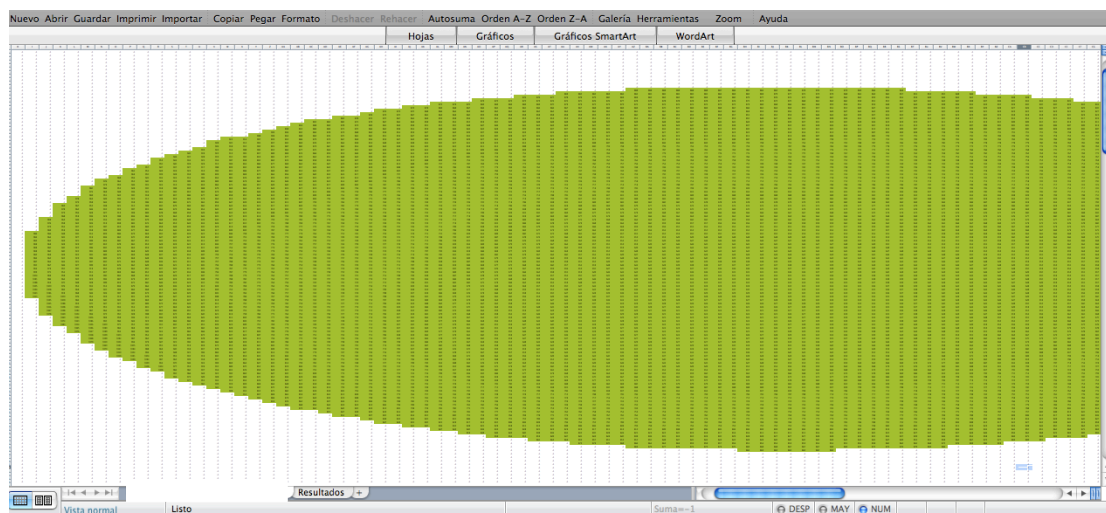
cálculo se corresponde con una medida de grosor corneal perpendicular a la superficie corneal; la distancia entre cada medida, y por ende entre las casillas de la hoja de cálculo, es de 1  $\mu\text{m}$ .

En la figura 36 se puede ver un ejemplo de la hoja de cálculo con los grosores sin procesar; nótese como se ha reducido a 25% el tamaño de la hoja de cálculo para poder ver la mayor parte de los datos, que además adoptan una forma ovalada por el mero hecho de estar las casillas diseñadas con mayor anchura que altura.



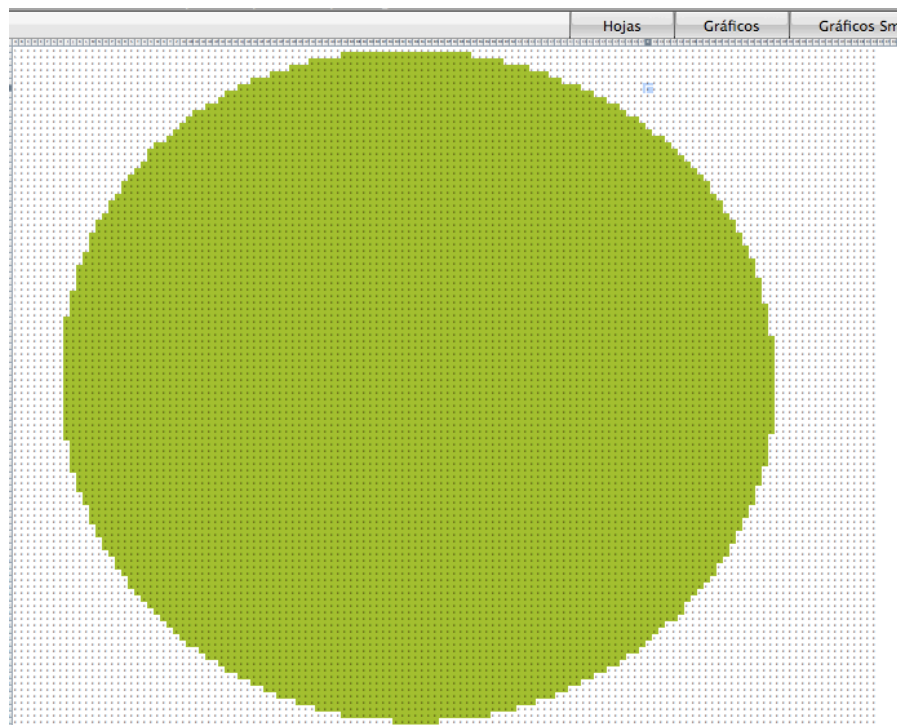
**Figura 36. Ejemplo de hoja de cálculo con los grosores corneales sin procesar**

En la figura 37 se ha sombreado en verde la zona con datos de grosor corneal; por fuera de la región correspondiente a los grosores, las casillas contienen valores nulos.



**Figure 37 Mapa de espesores corneales (Sombreado en verde los datos con los espesores)**

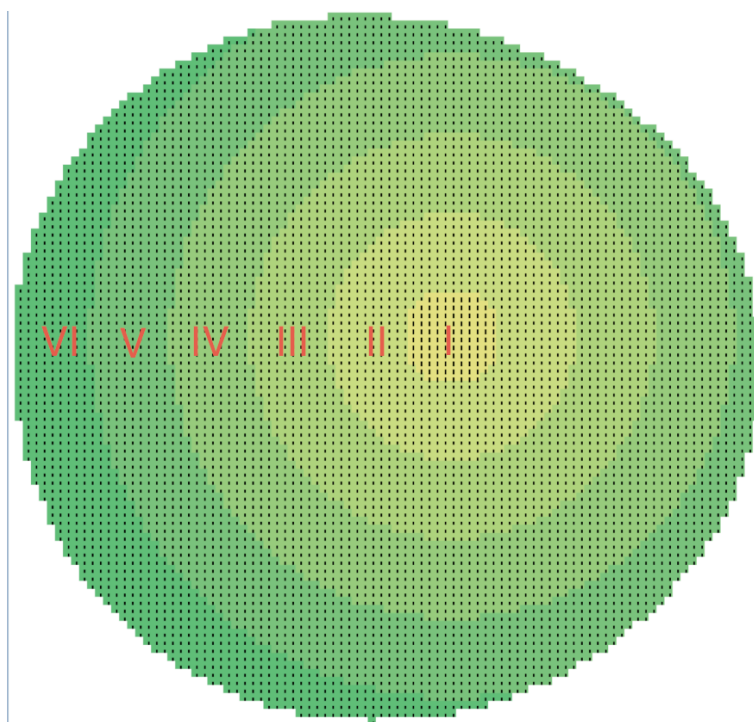
En la figura 38 se han ajustado el tamaño de las celdas de la hoja de cálculo igualando el alto y el ancho a 0,75 cm con lo cual el aspecto de la matriz de grosores coincide con el de la superficie corneal.



**Figure 38 Ajuste del tamaño de las celdas en la hoja de cálculo**

A fin de determinar el diámetro de los segmentos o regiones corneales, se estudiaron la tolerancia y el factor de incremento de la variancia de los dos modelos de regresión lineal construidos para establecer la influencia de las variables corneales en la PIO medida con CST y los parámetros de deformabilidad corneal de ORA y CST respectivamente a fin de elegir el grosor máximo que no supusiera fenómenos de colinealidad: encontró que un diámetro de 1 mm ofrecía el mejor rendimiento entre tamaño y ausencia de colinealidad.

De esta manera, la cornea quedaba segmentada en seis regiones centradas en el ápex corneal: una región circular de 1 mm de diámetro (zona I) y cinco anillos concéntricos de 1 mm de anchura (zonas II a VI). No obstante, al haberse hecho el centrado en el ápex corneal y no coincidir este con el centro geométrico, sólo las zonas I, II, III y IV son regulares mientras que el anillo correspondiente a la zona V, sólo tiene anchura completa (1 mm) en temporal mientras que aparece reducido en nasal y la zona VI ni siquiera tiene forma anular sino de creciente en la zona temporal. La figura 39 muestra, mediante un mapa de colores, un ejemplo de la segmentación aplicada a un ojo derecho.



**Figure 39 Ejemplo de segmentación en OD**

Como se puede ver en la figura 39, al haberse hecho el centrado en el ápex corneal y no coincidir este con el centro geométrico (al tratarse de un ojo derecho el ejemplo de la imagen, el ápex sito en nasal y algo superior, aparece a la derecha y arriba de la imagen), sólo las zonas I, II, III y IV son regulares mientras que el anillo correspondiente a la zona V, sólo tiene anchura completa (1 mm) en temporal mientras que aparece reducido en nasal y la zona VI ni siquiera tiene forma anular sino de creciente en la zona temporal.

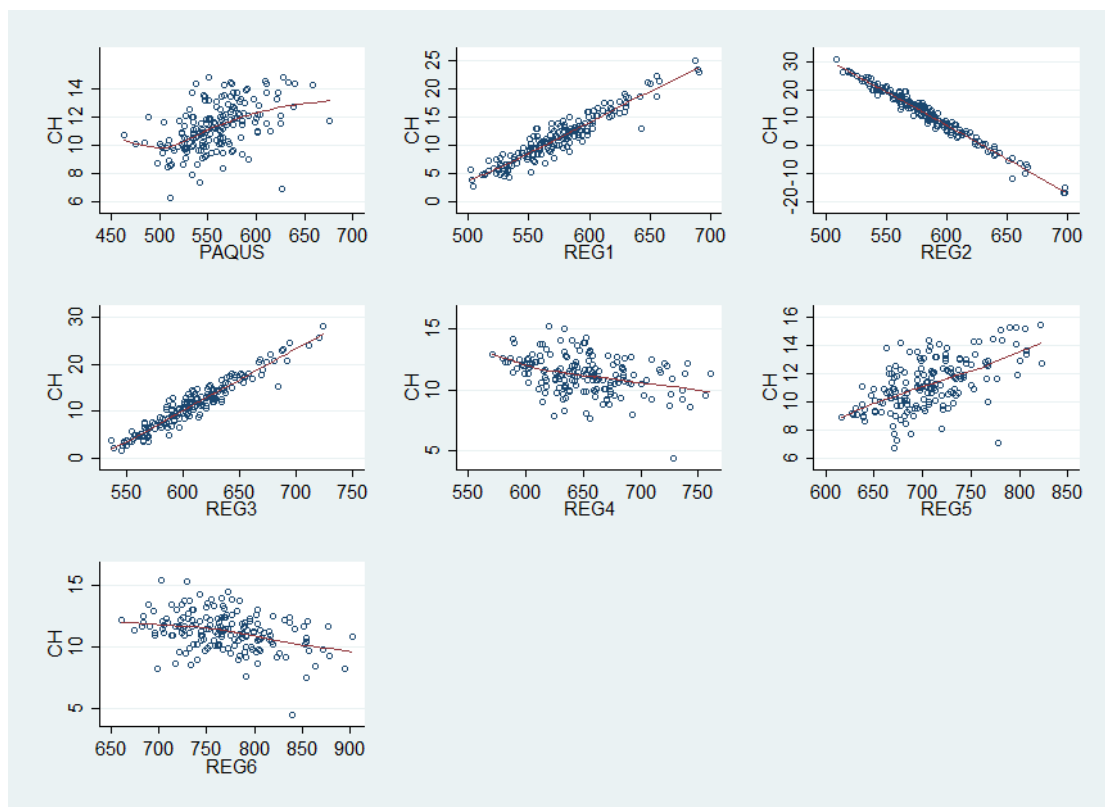
Como mencionamos previamente para llevar a cabo este tercer objetivo de la Tesis Doctoral elaboramos diferentes modelos de regresión lineal donde las variables explicativas fueron los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por ORA (CH y CRF) y por CST (APL1TIME, APL2TIME,

APL1VEL, APL2VEL, APL1LENG, APL2LENG, HICONTIME y DEFORAMP) y las variables explicativas fueron las medidas de grosores corneales obtenidos con los mapas paquimétricos del Pentacam de REG1 a REG6.

Para la CH, el modelo de regresión lineal de mayor calidad (AIC=638,8) incluye los siguientes predictores: media de grosor de PAQUS, REG2, REG3, la interacción entre PAQUS y REG2 y la interacción entre PAQUS y REG3. De acuerdo con la  $R^2$  ajustada, este modelo explica el 30,28% de la variación de CH. Los parámetros de este modelo se representan en la tabla 8 y el gráfico de dispersión en la figura 40.

**Tabla 8 Modelo de regresión lineal para la CH**

CH	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
PAQUS	0,070	0,103	-0,142	0,153
REG2	-0,677	0,013	-1,210	-0,144
REG3	0,683	0,010	0,164	1,203
Interacción PAQUS-REG2	0,001	0,032	0,0001	0,002
Interacción PAQUS-REG3	-0,001	0,030	-0,002	-0,0001



**Figura 40 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal para la HC**

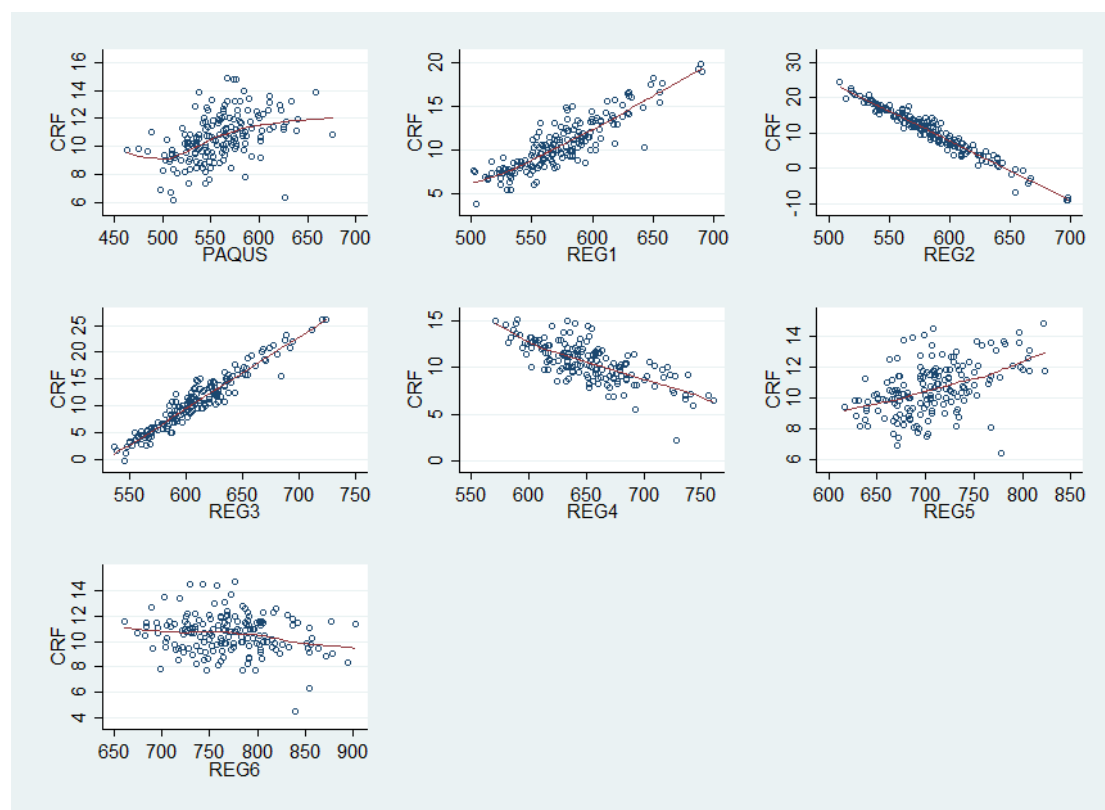
Para el CRF, el modelo de regresión lineal de mayor calidad ( $AIC=638,8$ ) incluye los mismos predictores que para el modelo de CH, es decir, la media de grosor de PAQUS, REG2, REG3, la interacción entre PAQUS y REG2 y la interacción entre PAQUS y REG3. La cantidad de variación de CRF explicada con este modelo ( $R^2$  ajustada) es de 35,80%. Los parámetros de este modelo se representan en la tabla 9 y el gráfico de dispersión en la figura 41.

**Tabla 9 Modelo de regresión lineal para el CRF**

CRF	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
PAQUS	0,067	0,124	0,018	0,152



<b>REG2</b>	-0,629	0,023	-1,171	-0,087
<b>REG3</b>	0,649	0,016	0,120	1,177
<b>Interacción PAQUS-REG2</b>	0,001	0,035	0,0001	0,002
<b>Interacción PAQUS-REG3</b>	-0,001	0,029	-0,002	-0,0001

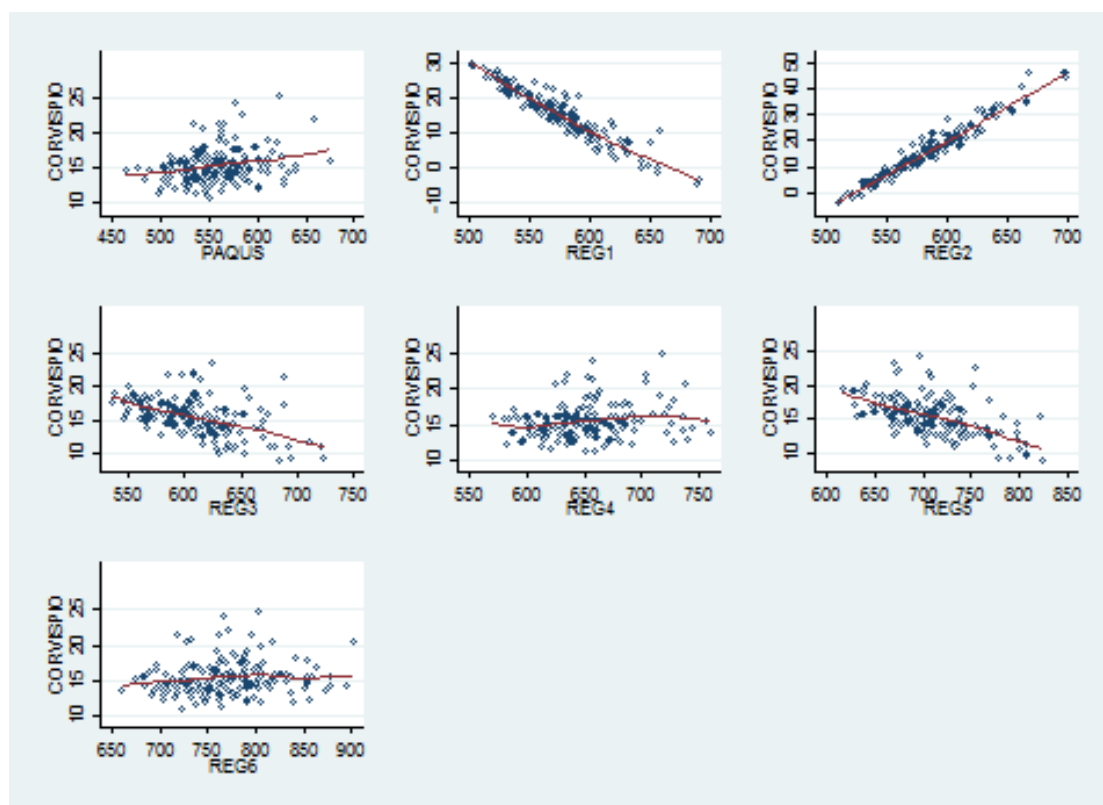


**Figura 41 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal del CRF**

Los predictores REG 3 y REG 5 se mostraron significativos en los modelos de regresión lineal de PIOCor ( $R^2$  ajustada 24,56%), APL1TIME ( $R^2$  ajustada 24,75%), APL1VEL ( $R^2$  ajustada 8,9%) y el RADIO ( $R^2$  ajustada 18,42%). En las Tablas 10, 11, 12 y 13 se muestran respectivamente los parámetros de estos 4 modelos y en las figuras 42, 43, 44 y 45 los gráficos de dispersión respectivamente.

**Tabla 10 Modelo de regresión lineal PIOCor**

PIOCor	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	0,06		0,04	0,08
REG5	-0,02		-0,04	-0,01

**Figura 42 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal PIOCor****Tabla 11 Modelo de regresión lineal Apl1time**

APL1TIME	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	0,01	0,001	0,005	0,011
REG5	-0,003	0,001	-0,005	-0,001

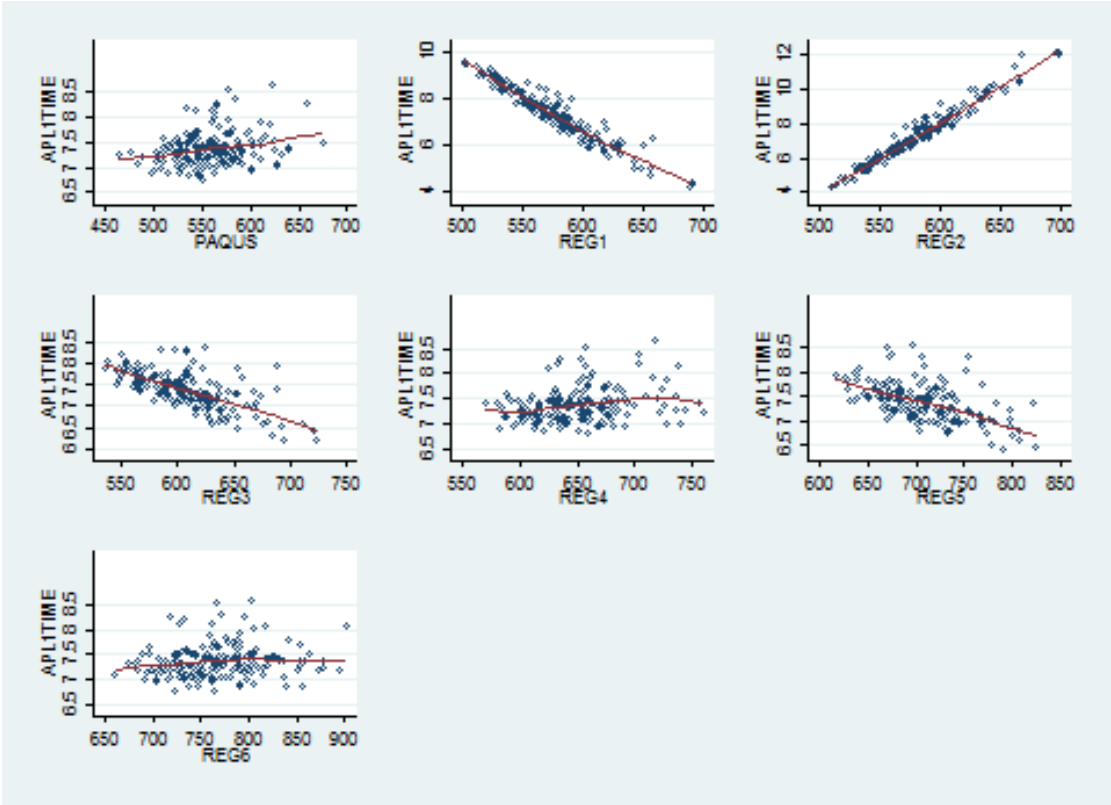


Figura 43 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal Apl1time

Tabla 12 Modelo de regresión lineal de Apl1vel

APL1VEL	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	-0,0005	0,001	-0,0007	-0,0003
REG5	0,0003	0,001	0,0001	0,0005

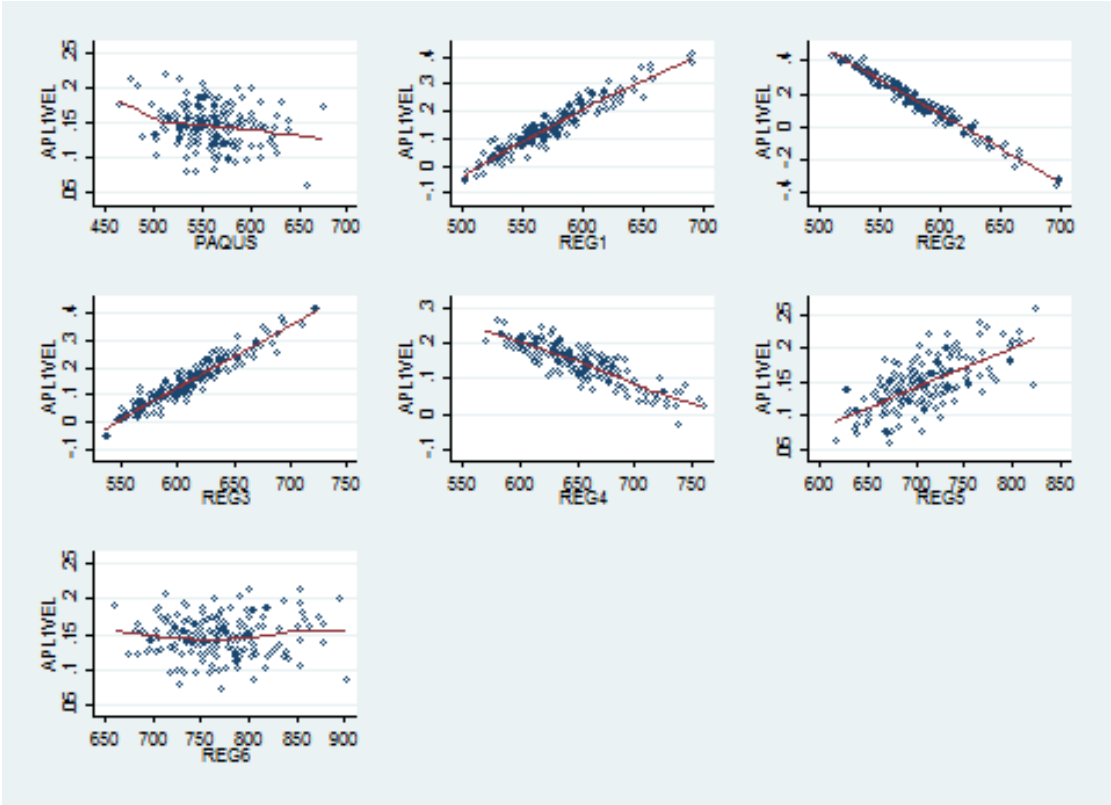
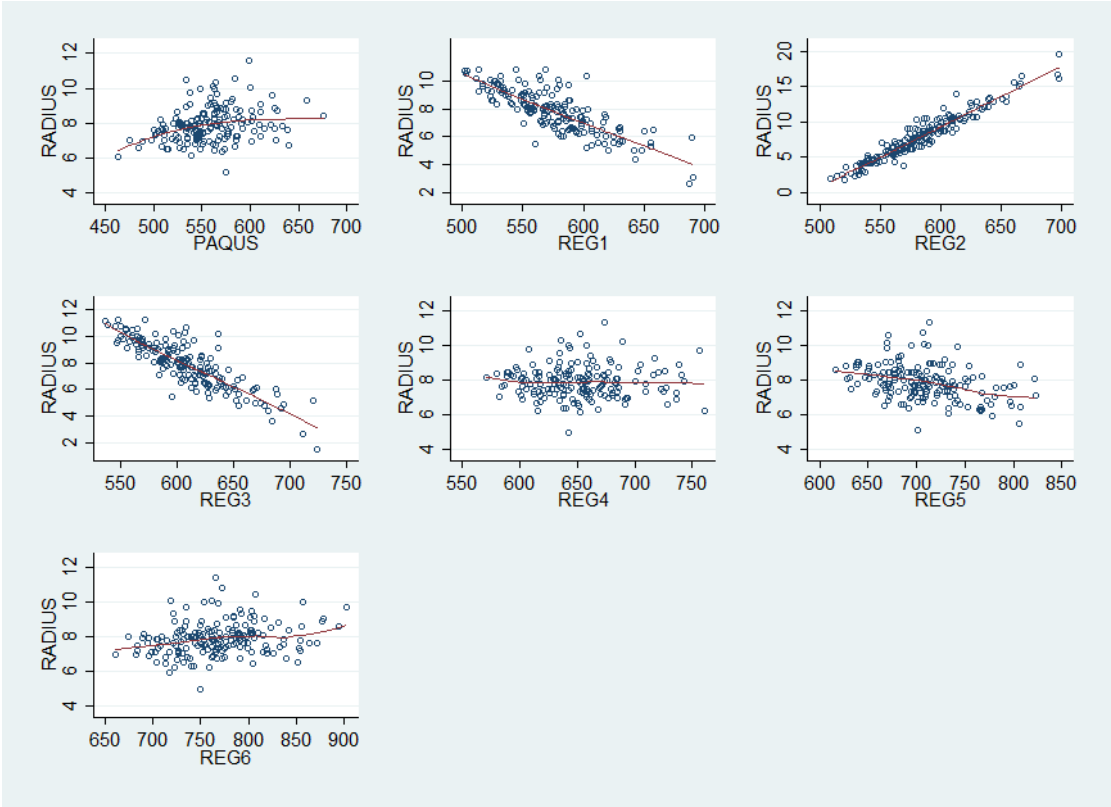


Figura 44 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal de Apl1vel

Tabla 13 Modelo de regresión lineal del Radio

RADIO	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	0,021	0,001	0,013	0,029
REG5	-0,0091	0,001	-0,021	-0,0016



**Figura 45 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal del Radio**

Únicamente REG3 fue el parámetro significativo en los modelos de APL2TIME ( $R^2$  ajustada 5,46%) y APL2VEL ( $R^2$  ajustada 8,71%). En las Tablas 14 y 15 se muestran respectivamente los parámetros de estos 2 modelos y en las figuras 46 y 47 los gráficos de dispersión respectivamente.

**Tabla 14 Modelo de regresión lineal de Apl2time**

APL2TIME	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	-0,02	0,001	-0,03	-0,01

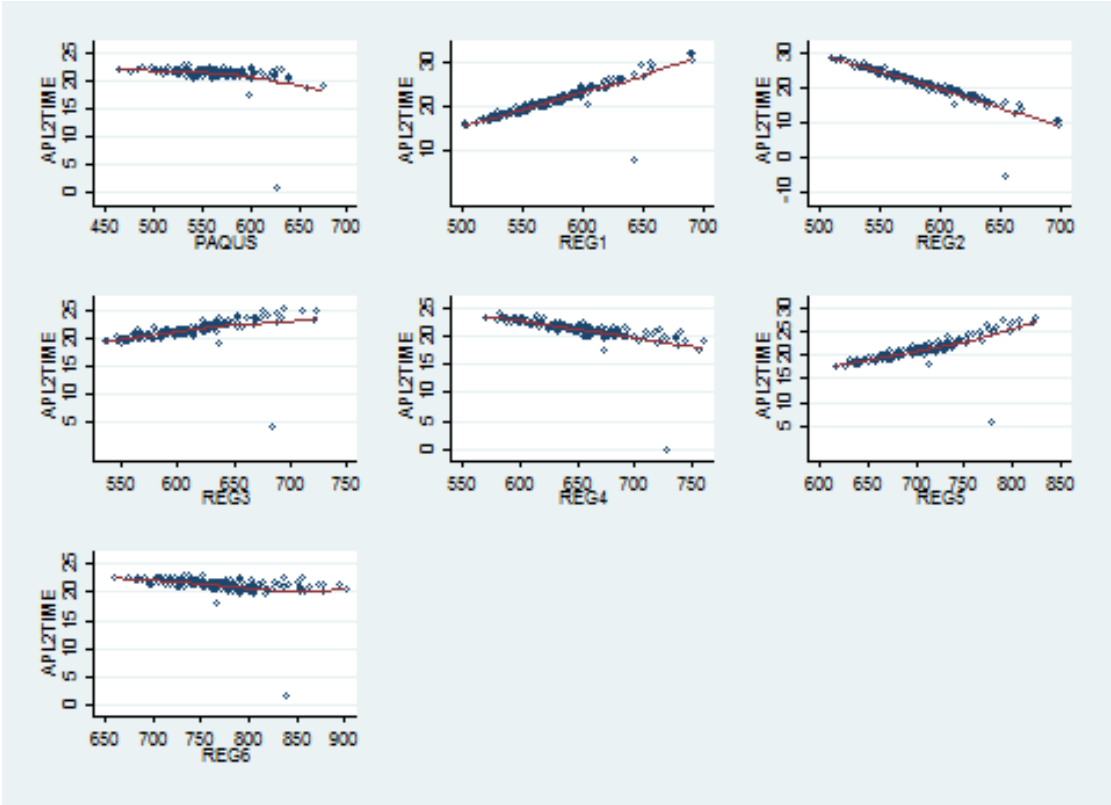
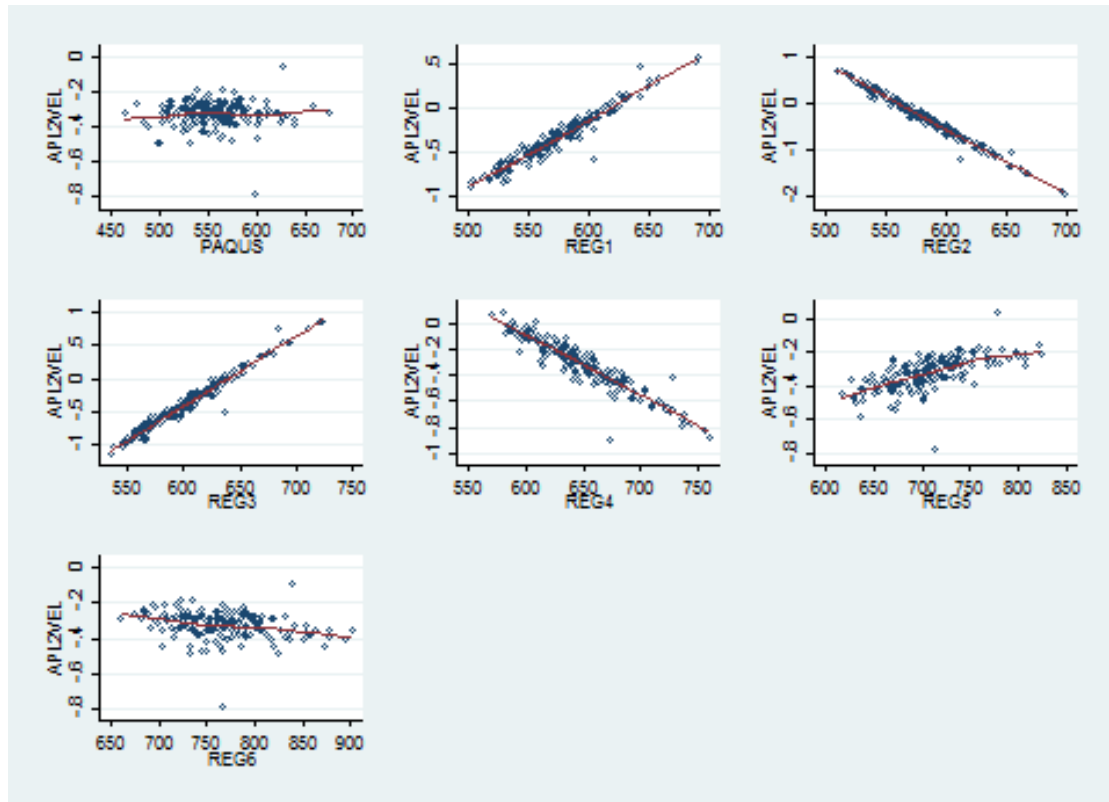


Figura 46 Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal de Apl2time

Tabla 15 Modelo de regresión lineal de Apl2vel

APL2VEL	Coeficiente de regresión (B)	p	95% intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
REG3	0,0008	0,001	0,0002	0,001



**Figura 47** Gráfico de dispersión del modelo de regresión lineal de Apl2vel

Los parámetros APL1Length, APL2Length, Deforamp y Highcontime no mostraron ninguna variable de la segmentación corneal significativa en los modelos de regresión.





## **DISCUSIÓN**

---



## DISCUSIÓN

Desarrollaremos la discusión analizando los resultados en primer lugar sobre las características de la población a estudio y a continuación los resultados propiamente de esta tesis doctoral en cuanto a la PIO, los parámetros corneales, la segmentación corneal y el análisis estadístico. Finalizaremos este apartado con las limitaciones y puntos débiles de nuestro estudio y las aportaciones originales y la repercusión que pueden tener.

En nuestra hipótesis planteamos que las medidas de la PIO<sub>Cor</sub> son mas independientes de las características morfométricas y biomecánicas de la cornea que las medidas con GAT.

GAT es el método más usado hoy en día para la toma de PIO y con la cuál se comparan todos los dispositivos en los estudios de tonometría. Debido a su influencia por los parámetros corneales desde hace unos años existe un desarrollo tecnológico encaminado a la búsqueda del tonómetro totalmente independiente de la córnea. A día de hoy este objetivo no esta del todo conseguido.

Por otro lado, existen numerosos parámetros de deformabilidad corneal, además del ECC, que influyen los valores de PIO. Por ello quisimos analizar en nuestro estudio, los parámetros corneales del ORA y del más moderno tonómetro CST, junto con la curvatura corneal proporcionada por Pentacam en la influencia en cada uno de los tonómetros estudiados.

Finalmente quisimos analizar la importancia de la córnea, no sólo teniendo en cuenta los valores de ECC, sino de los diferentes grosores en los segmentos corneales elaborados con dichos parámetros de deformabilidad corneal.

## **1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **1.1 Características de la población a estudio**

Los pacientes incluidos en nuestro estudio eran todos pacientes voluntarios sanos que procedían de la consulta general de oftalmología del hospital Clínico San Carlos y voluntarios sanos trabajadores de dicho centro, seleccionados de manera consecutiva, encontrándose un ligero predominio de mujeres frente a hombres. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión del estudio detallados previamente y ninguno presentaba ninguno de los factores de exclusión. De este modo, disponíamos una muestra de pacientes que carecían de anomalías corneales y condiciones oculares que nos pudieran alterar los valores de PIO o los parámetros corneales. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de  $46,1 \pm 16,8$  años.

Se escogieron sujetos sanos para intentar establecer una base de normalidad en cuanto a los diferentes parámetros estudiados y que puedan servir para estudios posteriores en pacientes con glaucoma en los diferentes estadios y en pacientes con diferentes patologías corneales.

A todos los pacientes se les pudo realizar las medidas con los diferentes dispositivos y no hubo ninguna complicación relacionada con ninguno de ellos. En nuestro estudio, en cuatro ocasiones el paciente parpadeo justo en el momento de la toma de la medida con el CST, por lo que la medida no fue válida y

la imagen en tiempo real mostró la deformación del párpado en vez de la deformación corneal, dichas medidas fueron repetidas.

### **1.2 Discusión respecto a la PIO y la relación con el ECC**

La publicación del estudio sobre el tratamiento de la hipertensión ocular recordó la influencia que el grosor corneal central puede tener en la determinación de la presión intraocular<sup>71,72</sup>. El propio Goldmann ya reconoció desde el inicio que las asunciones físicas utilizadas en el diseño de su tonómetro, considerado el gold estándar desde mediados del siglo XX, estaban basadas en corneas con grosores centrales de 500 micras, y que las tonometrías en corneas muy gruesas o muy finas pueden resultar en una sobrestimación o una infraestimación de las medidas, respectivamente. Numerosos trabajos corroboraron posteriormente esos resultados<sup>100, 101</sup>. Otros factores además del ECC como la hidratación corneal, la composición del tejido conectivo y la bioelasticidad parece que contribuyen a la respuesta del complejo córneo-escleral a la fuerza aplicada durante la medida de la PIO mediante apalanación<sup>75</sup>.

A pesar de que el método más exacto para la medida de la PIO sería la colocación de una cánula en cámara anterior (manometría), los riegos y el tiempo implicado hacen de ésta técnica un método inaceptable en la práctica clínica diaria. Por otro lado, es necesario que la medida de la PIO con los diferentes tonómetros sea lo más exacta posible ya que se demostró en el Early Manifest Glaucoma Trial, que la reducción de 1 mm de Hg sobre la PIO basal en pacientes con glaucoma, disminuía el riesgo de progresión del glaucoma en un 10%<sup>71</sup>. En los últimos años

se han desarrollado nuevos tonómetros que tratan de obviar las mencionadas limitaciones de la tonometría de aplanación. En este sentido se ha desarrollado el tonómetro Corvis ST, que al igual que el Analizador de la Respuesta Ocular (ORA) además de la PIO miden propiedades biomecánicas corneales.

#### PIO ICARE PRO

El tonómetro de rebote PRO ha demostrado en varios estudios una excelente correlación con GAT<sup>41,102</sup>. Sin embargo, se ha encontrado que sobreestima ligeramente las presiones respecto a GAT en pacientes con glaucoma o sospechosos de glaucoma<sup>103,104</sup>. En nuestro estudio, observamos una ligera infraestimación de PRO con respecto a GAT lo que concuerda con otros estudios realizados en pacientes sanos<sup>105</sup>. En nuestros pacientes, como se observa en la gráfica de Bland-Altman (Figura 31), obtuvimos una diferencia media entre PRO y GAT que se mantuvo constante en todo el rango de medidas. Al igual que con la tonometría de aplanación, las medidas obtenidas con el tonómetro de rebote se ven influenciadas por el ECC, sobrestimando la presión en córneas gruesas e infraestimándola en córneas finas. Recientemente se ha postulado que otras propiedades corneales como la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal podrían influenciar las medidas obtenidas con el tonómetro de rebote<sup>34</sup>.

#### PIO ORA

El ORA determina dos valores de PIO: la presión correlacionada con Goldmann (PIOg), que ha demostrado una buena correlación con las medias de PIO con GAT y la presión intraocular corneal corregida (PIOcc) que está ajustada por las propiedades biomecánicas corneales<sup>106</sup>. Las medidas de PIOcc no están

relacionadas con el ECC, la curvatura corneal la longitud axial ni la edad<sup>47</sup>. Por otro lado, la diferencia entre GAT y PIOcc esta significativamente relacionada con el ECC<sup>75</sup>.

El estudio de Chan y cols.<sup>107</sup> Con una muestra de 10573 pacientes nos muestra una media de PIOg de 15.72mmHg (IC 95% 15,70-15,74) y de PIOcc de 15,95mmHg (15,92-15,97 mmHg). Media ligeramente superior a la nuestra, pero en su muestra incluían pacientes sanos y pacientes que reportaban voluntariamente ser afectados de glaucoma.

Ehrlich et al<sup>108</sup> encontraron que en pacientes con glaucomas normotensivos, la PIOcc fue mejor que GAT y la diferencia entre PIOcc y GAT fue mayor en ojos con glaucoma normotensivo que en ojos con glaucomas con presión elevada y en ojos normales. Además, el área bajo la curva para la detección de neuropatía óptica glaucomatosa fue significativamente mayor para PIOcc que para GAT, lo que sugiere que PIOcc podría ser superior para la detección de glaucoma<sup>109</sup>.

El estudio de Bao et al.<sup>110</sup> realizado en 99 ojos de sujetos sanos pertenecientes a raza asiática, obtiene unas medias de PIOg y PIOcc similares a las nuestras. Encontró al igual que nosotros una correlación positiva entre PIOg y el ECC pero no entre PIOcc y el ECC.

## PIOCor

El primer estudio que se publicó de tonometría en sujetos normales fue el de Hong y colaboradores que encontraron que los valores de PIOCor son

reproducibles y similares a los proporcionados por GAT, aunque tiende a infraestimarlos ligeramente. No encontraron total independencia de los valores de PIOCor con las propiedades biomecánicas corneales.

En nuestro estudio encontramos unas medias de PIOCor que no mostraron diferencias estadísticamente significativas con las medidas con GAT y la diferencia media entre la PIO de GAT y la PIOCor que encontramos se mantuvo constante en todo el rango de medida (Figura 26), así como la diferencia media entre CST y PRO (Figura 31). Las rectas de regresión no fueron estadísticamente significativas, por lo tanto podemos afirmar que no existió error proporcional. Sin embargo, las diferencias encontradas entre el PRO y el GAT son significativamente mayores que entre el CST y el GAT, no existiendo diferencias significativas entre las medidas de estos dos.

Nuestros resultados son similares a los encontrados en el estudio de Hong, con una muestra mayor de pacientes. Algunos estudios han encontrado valores de PIOCor que sobreestiman la PIO con GAT, así Smedowski et al.<sup>111</sup> obtienen valores más altos de PIOCor que con GAT y PRO, así como Steinberg et al.<sup>118</sup> las diferencias con nuestro estudio pueden deberse a que incluyen pacientes con glaucoma, hipertensos oculares, pacientes con edema corneal y queratocono además de pacientes sanos.

En la tabla siguiente se resumen los diferentes valores de PIO con CST en sujetos normales de diferentes autores:



**Tabla 16 Estudios de CST en sujetos normales**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>PIO CST</b>	<b>ECC</b>
<b>principal</b>			<b>(mmHg)</b>	<b>(<math>\mu</math>m)</b>
<b>Hong et al.</b>	2014	143	15,3	554
<b>Salvetat et al.</b>	2014	79	15,5	554
<b>Lopes Cardoso et al.</b>	2014	53	15,7	534
<b>Leung et al.</b>	2013	40	14,1	541
<b>Tian et al.</b>	2015	60	14,9	547
<b>Coste et al.</b>	2015	19	12,7	528
<b>Lee et al.</b>	2015	61	14,8	553
<b>Ha et al.</b>	2015	31	14,6	547
<b>Wang et al.</b>	2016	36	14,4	528
<b>Bañeros et al.</b>	2014	177	13,6	556

La utilización de CST podría ser útil para la medida de la PIO en pacientes con irregularidades corneales donde la tonometría de aplanación no proporciona valores del todo fiables.

Estudiando la relación entre la PIO de CST y las PIOs del ORA encontramos que la PIO del CST presenta una correlación mayor con la IOPg que con la IOPcc, ambas obtenidas con el ORA. Esto podría ser debido a que la PIO del CST es más dependiente que la IOPcc de las propiedades biomecánicas corneales. También hemos encontrado que los valores que proporciona el CST en la mayoría de los casos son ligeramente mayores que los que proporciona el ORA.

#### RELACIÓN DE LOS TONÓMETROS CON EL ECC

Encontramos que los cuatro tonómetros (GAT, PRO, CST y PIOg de ORA) se ven influenciados por el ECC. GAT sobrestima la PIO en córneas gruesas y la infraestima en córneas delgadas, del mismo afecta el ECC a PRO, PIOg del ORA y a CST, encontrándose una correlación positiva débil entre CCT y las PIOs de los cuatro tonómetros.

Al igual que otros estudios previamente publicados<sup>47,53,112</sup>, no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la PIOcc del ORA y el ECC, lo que sugiere que sería una presión más independiente de las propiedades corneales con respecto a la tonometría convencional de aplanación.

#### RELACIÓN DE LOS PAQUÍMETROS CST, ULTRASÓNICO y PENTACAM EN CUANTO A LA MEDIDA DEL ECC.

La medida del ECC en la práctica clínica habitual cobra cada vez más relevancia, no sólo para ajustar el valor de PIO<sup>128</sup> sino también en las consultas

preoperatorias de cirugía refractiva y en el diagnóstico y seguimiento de diferentes patologías corneales como la distrofia de Fuchs y el queratocono entre otras<sup>113</sup>.

Durante muchos años el método más usado para la medida del ECC ha sido la PAQUS debido a que es un método relativamente barato, fácil y reproducible<sup>128</sup>. Sin embargo, es un método que posee ciertas desventajas, como que requiere el uso de anestésico tópico, el contacto corneal, y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y de erosiones epiteliales corneales<sup>114</sup>. Además, para una adecuada toma de la medida el examinador requiere la colocación de la sonda perpendicular a la córnea y en el centro de la misma. Debido a estos aspectos en los últimos años se han desarrollado paquímetros de no contacto que además aportan información adicional de la córnea paracentral, de la curvatura corneal y algunos también información de la cara posterior de la córnea.

El CST ha demostrado en estudios previos que es un método con una alta repetibilidad inter e intra-observador para la medida del ECC en pacientes sanos<sup>115,116,117</sup>.

En nuestro trabajo con 177 ojos tanto Pentacam como CST proporcionaron unas medidas de ECC significativamente mayores que PAQUS. Comparando con paquimetría ultrasónica, CST proporciona unos valores que varían en función del espesor corneal central mientras que la diferencia se mantiene constante en el caso del Pentacam. La sobreestimación del ECC del CST con respecto a PAQUS concuerda con el estudio de Steinberg et al<sup>118</sup>. Nuestros datos difieren con los encontrados por Yu y colaboradores<sup>119</sup> en cuya muestra de 84 ojos encontraron que CST mostraba valores de ECC significativamente inferiores que Pentacam y

PAQUS y los encontrados por Smedowski y colaboradores<sup>111</sup> que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ECC medido con CST, PAQUS y Pentacam en una muestra de 192 ojos (152 sanos, 13 glaucomas, 12 edemas corneales y 15 queratoconos).

### **1.3 Discusión respecto a los parámetros corneales y las fórmulas predictoras de la PIO de GAT y PRO**

La influencia del ECC en la PIO es bien conocida y la mayoría de profesionales la tienen en cuenta sobretodo cuando se haya en la práctica clínica habitual presiones intraoculares en el límite de lo considerado normal. La precisión en la medida de la PIO, tanto usando tonómetros de contacto como de no contacto, está potencialmente afectada por numerosas fuentes de error incluyendo las variaciones en los parámetros de biomecánica corneal como el ECC, la curvatura corneal y la edad<sup>120,121,122</sup>. Diversos estudios han demostrado un rango amplio de estimación de entre 0,7 y 7,1 mmHg por cada 100 micras de cambio en el ECC<sup>123,125</sup>. A este problema se le suma el hallazgo de Weinreb et al<sup>124</sup>. que sugieren que es la rigidez global de la córnea o la resistencia a la deformación con el contacto del tonómetro, más que el ECC, los responsables de las fuentes de error con GAT.

Numerosos algoritmos para corregir la PIO en función del ECC se han elaborado<sup>125, 128, 129</sup>. Sin embargo, el ECC es sólo uno de los componentes de una compleja interacción entre las propiedades elásticas y viscosas de la córnea que

en última instancia se combinan para influir en las mediciones de la PIO de manera no totalmente predecibles<sup>126</sup>.

Junto al grosor corneal central, otros factores como la curvatura corneal o incluso la longitud axial también se han identificado como posibles fuentes de error a la hora de medir la presión con los tonómetros de aplanación<sup>73, 127</sup>.

Como ya hemos mencionado, encontramos la PIO medida con CST, GAT, PRO y la PIOg del ORA se ven influenciados por el ECC y no se encontró correlación estadísticamente significativa entre la PIOcc del ORA y el ECC.

Todos estos factores han llevado al desarrollo de distintos factores lineales de corrección, fórmulas y nomogramas, que tratan de eliminar la posible influencia de estos factores de confusión, sin que ninguna de ellas haya sido completamente satisfactoria para poder ser utilizado en la práctica clínica diaria<sup>128,129</sup>.

El ORA nos proporciona dos parámetros de biomecánica corneal: la HC y el FRC. La HC nos da idea de las propiedades visco-elásticas de la córnea y la capacidad de amortiguación a los cambios de presión. El FRC, sin embargo, nos indica la resistencia corneal y nos da idea de las propiedades elásticas de la córnea y está más relacionado con el ECC que la HC<sup>130</sup>.

Algunos autores promueven el análisis de un nuevo parámetro corneal proporcionado por ORA: el coeficiente de elasticidad corneal. Su cálculo se basa en la deceleración dinámica del área central de la córnea en el momento de la máxima aplanación (llamado neumoimpresión dinámica). En teoría se trata de una caracterización de las propiedades elásticas corneales de una manera más

exacta que el CRF y la CH y una medida de las propiedades biomecánicas menos dependiente de la PIO<sup>130</sup>.

Los parámetros de deformabilidad corneal que mide el Corvis ST y la tecnología empleada para realizar las mediciones son diferentes al ORA, a pesar de que ambos instrumentos utilizan un impulso de aire. El CST utiliza una cámara Scheimpflug que recoge el proceso de deformación corneal en 4330 fotogramas/segundo a lo largo de una superficie corneal horizontal de 8 mm, mientras que el ORA mide cambios en la forma de la córnea con un sistema de detección mediante un colimador electroóptico en el área de los 3 mm de diámetro centrales corneales durante 20 ms<sup>131</sup>. Otra diferencia con el ORA es que el CST permite controlar la fijación del ojo mediante visualización directa del mismo a través de una pantalla. En modo automático el CST expulsa el impulso de aire cuando el ojo se encuentra en la posición correcta.

Algunos estudios han comparado las propiedades biomecánicas corneales de ORA y CST. Tejwani et al.<sup>132</sup> encontraron que el CST es significativamente diferente a ORA y que el CST podría ser más útil determinando verdaderas diferencias biomecánicas. Bak-Nielsen et al.<sup>133</sup> también demostraron una correlación pobre entre la CH y el CRF y los parámetros de CST. En nuestro estudio hemos comparado la CH y el CRF con los parámetros biomecánicos del ORA y no hemos encontrado, al igual que Bak-Nielsen et al., ningún parámetro del CST que presente una correlación fuerte con la CH, ésta última ha demostrado tener valor pronóstico en el glaucoma. Sólo encontramos una

correlación débil entre el primer tiempo de aplanación y la CH. El primer tiempo de aplanación, el radio corneal y la concavidad máxima fueron los únicos parámetros del CST que se relacionaron tanto con el CRF como con la CH. El hecho de que los parámetros de deformabilidad corneal del CST se relacionen más con el CRF que con la CH nos sugiere que son parámetros que hablan más de la resistencia de la córnea a la deformación que de las propiedades viscoelásticas de la misma.

Por otro lado, estudios recientes han demostrado la existencia de una correlación débil entre el CRF y la profundidad de la lámina cribosa en pacientes sanos<sup>134</sup>. Hasta el momento no existe ningún estudio publicado que relacione los parámetros de deformabilidad corneal del CST con la lámina cribosa.

Estudios recientes midieron la amplitud de deformación corneal medida con CST en sujetos sanos y en pacientes con glaucoma, encontrando en el análisis multivariante que la amplitud de deformación es menor en pacientes con glaucoma y con la PIO elevada<sup>135,136</sup>. Tejwani et al.<sup>137</sup> encontraron, del mismo modo una amplitud de deformación menor en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto, sin embargo, no encontraron diferencias en la amplitud entre pacientes sanos y pacientes con glaucoma crónico de ángulo cerrado. Wang et al.<sup>138</sup> encontraron en su estudio de casos y controles que los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto tienen cifras menores de App1vel, DA, y App2time y valores superiores de App1time, App2vel y concavidad máxima con respecto a sujetos sanos, lo que sugiere que las córneas de pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto son menos deformables que las córneas de pacientes sanos.

Para analizar la influencia de la rigidez corneal en la PIO medida con CST, un estudio reciente<sup>139</sup> desarrolló una ecuación de corrección basada en una simulación numérica del CST. La ecuación fue posteriormente validada con datos de 632 pacientes y mostró una reducción significativa en la asociación entre la PIO medida con CST y el ECC y la edad. No se encontraron influencia significativa entre la curvatura corneal y la PIOCor y por ello la curvatura corneal fue eliminada de la ecuación.

Decidimos ver la influencia entre la CH y el CRF y todos los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados con Corvis ST con los valores de PIO proporcionados por GAT y Icare Pro. De este modo pudimos elaborar las dos fórmulas predictoras de la PIO. En ambos modelos se incluyeron los parámetros de ORA y CST que podrían explicar de manera independiente la PIO. Modelos previamente publicados que sólo incluían los parámetros del ORA mostraron coeficientes de determinación menores, sugiriendonos que la combinación de ORA con CST podría ofrecernos información complementaria. Nuestros resultados indican que numerosas variables, además del ECC, afectan los valores de PIO determinados con GAT y PRO. Nomogramas desarrollados previamente para corregir el valor de PIO con el ECC han demostrado que el grosor corneal es sólo uno de los diferentes parámetros influyentes<sup>128</sup>. Es destacable de nuestro estudio que el ECC se muestra significativamente relacionado con la PIO de ambos tonómetros en el análisis univariante, sin embargo, queda excluido de ambos modelos cuando el resto de variables de biomecánica corneal son introducidas en el análisis multivariable. A día de hoy la totalidad de factores que afectan a GAT se desconocen y a pesar del desarrollo de nuevos tonómetros,



ningún instrumento ha demostrado a día de hoy ser totalmente independiente de las propiedades corneales. En nuestro estudio, tuvimos en cuenta los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por ORA y CST junto con la curvatura corneal medida con Pentacam, y el ECC medido con PAQUS. Sin embargo, otras variables no examinadas podrían afectar a los valores de PIO como la rigidez escleral, la longitud axial o la amplitud de cámara anterior.

Una evaluación biomecánica de la córnea de alta precisión nos aporta ayudaría a un mejor manejo de córneas patológicas (como las ectasias corneales), córneas modificadas (por ejemplo tras cirugía refractiva) y además nos ayudaría a una toma de PIO más exacta, sobretodo en ojos con patologías corneales dónde GAT tiene sus limitaciones ya mencionadas.

#### **1.4 Discusión respecto a la segmentacion corneal**

La paquimetría ultrasónica se considera todavía como el método de referencia en la medida del ECC, sin embargo posee unas limitaciones (mencionadas previamente) y sobretodo una dependencia de la habilidad y técnica del examinador que requiere la colocación de la sonda de manera completamente vertical enfrentada al centro de la córnea. Estas limitaciones han hecho que con más frecuencia se utilicen otros dispositivos para la medida del ECC que además aportan información adicional como la OCT o diferentes topógrafos<sup>140</sup>. Entre ellos, en concreto el Pentacam, nos proporciona automáticamente tres valores de

espesores corneales diferentes: el espesor corneal en el eje pupilar, el espesor en el ápex corneal y el espesor mínimo corneal.

La mayoría de estudios disponibles en la literatura sobre la importancia de la córnea y los valores de PIO hacen referencia al espesor corneal en el centro de la córnea, sólo unos pocos estudios tienen en cuenta las características de la estructura corneal en su totalidad. Sáenz-Francés et al.<sup>141</sup> diseñaron un modelo de segmentación de los grosores corneales, el cuál divide la totalidad de la estructura corneal en anillos circulares virtuales, concéntricos con el ápex corneal, demostrando además de la córnea central, otras regiones corneales explican las variaciones de PIO y actúan como factores de riesgo independientes para el desarrollo de glaucoma. Rüfer et al<sup>142</sup> compararon el GCC con el grosor corneal situado a 3 mm del ápex corneal en cuatro cuadrantes corneales entre pacientes afectados de GPAA, hipertensos oculares y voluntarios sanos encontrando que, mientras que el GCC era significativamente menor en los glaucomas, esta tendencia no resulto significativa para la medida de grosor excéntrica. Jordan et al<sup>143</sup> compararon el GCC y el grosor corneal paracentral (4 cuadrantes) entre una muestra de hipertensos oculares y otra de pacientes afectados de glaucoma normotensivo encontrando valores significativamente inferiores en todas las medidas en el grupo de glaucoma. Amaral et al<sup>144</sup> estudiaron la influencia del GCC y del grosor corneal periférico sobre las medidas de PIO del Tonopén encontrando que ambos grosores afectan a las lecturas de este instrumento. Mohamed-Noor et al<sup>145</sup> estudiaron la correlación entre el GCC y el grosor escleral anterior encontrando que esta era estadísticamente significativa en pacientes afectados de glaucoma normotensivo pero no en hipertensos oculares o enfermos de GPAA.

El modelo de segmentación corneal desarrollado por el Dr Sáenz-Francés en su Tesis Doctoral nos hizo reflexionar sobre qué influencia podrían tener dichos segmentos corneales con los parámetros de biomecánica corneal y decidimos aplicarlo en este trabajo. Del mismo modo que en su modelo, no consideramos grosores corneales puntuales sino la media del grosor en las diferentes regiones corneales. Empleamos como centro de la segmentación el vértice o ápex corneal. Por lo tanto, disponemos de un círculo central apical y anillos concéntricos, excéntricos al círculo central hasta llegar al limbo. Los diámetros de las diferentes regiones corneales no poseen el mismo diámetro ya que esto habría supuesto la aparición de fenómenos de colinealidad derivados de la hiper correlación entre los grosores de los segmentos. Por ello, elegimos aquel diámetro que produjera una combinación óptima entre máxima información (mayor diámetro) y un nivel de colinealidad aceptable en los modelos de regresión lineal diseñados para establecer la influencia en los parámetros de deformabilidad corneal determinados por ORA y CST y los grosores medios calculados en la segmentación. El máximo diámetro con el que se producía un nivel de colinealidad aceptable fue 1 mm.

Nuestro primer análisis fue establecer la influencia de los diferentes grosores de las regiones creadas en la segmentación y el ECC medido con PAQUS en los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por el ORA (CH y CRF). Encontramos que los mismos parámetros son los que influyen en ambas variables, en concreto, la media de grosor de PAQUS, REG2, REG3, la interacción entre PAQUS y REG2 y la interacción entre PAQUS y REG3. Lo que sugiere que el ECC medido con PAQUS y las regiones 2 y 3 del modelo de segmentación corneal

tienen mayor importancia en las propiedades viscoelásticas de la córnea y en la resistencia corneal a la deformación. Nuestro modelo explica el 30,28% y el 35,8% de la variación de CH y CRF respectivamente.

Posteriormente realizamos diferentes modelos de regresión lineal relacionando la media de los grosores corneales elaborados en la segmentación con las diferentes variables de biomecánica corneal de CST y la PIO medida mediante CST. Observamos que la REG3 y la REG5 muestran significación estadística para explicar la variación de PIOC<sub>Cor</sub>, Apl1time, Apl1vel y Radio y que únicamente REG3 explica la variación de Apl2time y Apl2vel. Esto nos sugiere que la REG3 y, en menor medida REG5, son las de mayor importancia a la hora de explicar las variaciones de los parámetros de deformabilidad corneal proporcionados por CST. Por otro lado, existen otros parámetros, en concreto Apl1length, Apl2length, Deforamp y Highcontime que no mostraron relación estadísticamente significativa con ninguna variable del modelo de segmentación.

Nos llama la atención con respecto a los resultados de PIOC<sub>Cor</sub> que posee una relación directa con la media del grosor de REG3 pero una relación inversa con la media del grosor de REG5. Ignoramos la razón o el principio físico en que radica el hecho de que un mayor grosor medio en una región anular condicione que la lectura de la PIOC<sub>Cor</sub> sea menor. Ésta relación inversa entre grosor corneal de una región y los valores de PIO, se observó, del mismo modo, con la REG2 y los valores de PIO tomados mediante tonometría de contorno dinámico y GAT analizados en la Tesis Doctoral del Dr Sáenz Francés.

Nuestros resultados nos sugieren que la REG3 es la región de mayor importancia para los diferentes parámetros de biomecánica corneal y en menor medida también están implicadas la REG 2 y la REG5 junto con el ECC medido por PAQUS.

## **2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La naturaleza voluntaria de nuestros pacientes junto con la relativa mediana edad de nuestra muestra ( $46,1 \pm 16.8$  años) nos da idea de una muestra de población caucásica sana. Sería necesario comprobar que nuestros datos se confirman en poblaciones de otras razas.

Otra posible limitación de nuestro estudio es que está realizado únicamente con sujetos normales. Sería interesante en un futuro ampliar el estudio con todo el rango de la enfermedad glaucomatosa, incluyendo hipertensos oculares y glaucomas incipientes, moderados y avanzados, así como una evaluación pre y post cirugía de glaucoma. Del mismo modo los ojos de nuestros pacientes eran ojos sin cirugía previa ocular de ningún tipo de ahí que nuestra muestra sean pacientes relativamente jóvenes que no habían sido intervenidos de cirugía de cataratas. Se podría ampliar el estudio para ver el efecto de la facoemulsificación en los valores de PIO con los diferentes tonómetros y en los parámetros de biomecánica corneal.

Si bien hemos justificado que el tamaño muestral de nuestros análisis ha sido adecuado, entendemos que nuestros resultados, sujetos al error aleatorio del muestreo, deberán ser confirmados en futuros estudios.

Las medidas del ECC con PAQUS y las medidas de la PIO con GAT fueron tomadas por el mismo explorador, oftalmólogo con 4 años de experiencia. Dichas medidas se ven sujetas a la habilidad del examinador, con el posible sesgo que podría existir.

**REPERCUSIÓN**

---

**Y APORTACIONES ORIGINALES**

**DE NUESTRO TRABAJO**





# REPERCUSIÓN Y APORTACIONES ORIGINALES DE NUESTRO TRABAJO

- La población de nuestro estudio es de las más numerosa y homogénea de los diferentes estudios publicados sobre tonometría en pacientes sanos. Representa la población normal, bien distribuida y que en los parámetros comparables oftalmológicamente es similar a la población normal, por ejemplo, ECC y PIO.
- Consideramos que hemos realizado una completa descripción de la normalidad de los parámetros de biomecánica corneal y los factores que pueden estar influyendo en los mismos.
- Demostramos que el Pentacam proporciona una información muy útil sobre la córnea en su totalidad y que aporta valor adicional a la paquimetría ultrasónica.
- El modelo de segmentación corneal aplicado pone de relevancia que hay diferentes regiones corneales más implicadas que otras en los parámetros de deformabilidad corneal y en los valores de PIO.
- El nuevo tonó-paquímetro CST aporta unos parámetros de biomecánica corneal nuevos, que pueden tener repercusión en la fisio-patología de la enfermedad glaucomatosa de manera independiente a los ya conocidos.



# **CONCLUSIONES**

---



# CONCLUSIONES

1. La tonometría de aplanación de Goldmann continúa siendo el método más empleado y de referencia para la medida de la PIO. Si bien la tonometría de rebote Icare Pro, el Analizador de Respuesta Ocular y el Corvis ST, proporcionan valores de PIO similares a GAT.
2. Los valores de PIO determinados por GAT, PRO, CST y PIOg de ORA se ven influenciados por el ECC. La PIOcc del ORA fue la única que no mostró relación estadísticamente significativa con el ECC.
3. Las fórmulas predictoras de la PIO para GAT y PRO elaboradas nos explican el valor de presión en un 68% y 61% respectivamente. Es destacable que el ECC quedó fuera de los dos modelos.
4. A día de hoy no existe un único dispositivo que sea fácil, rápido y fiable en todos los tipos de pacientes. Es el oftalmólogo el que debe decidir qué dispositivo aplica en función de las características del paciente o interpretar los resultados según el dispositivo que esté usando.
5. El ECC medido con CST y Pentacam proporcionan unos valores significativamente mayores que PAQUS. Sin embargo, la diferencia se mantiene constante para Pentacam en todo el rango de grosores, mientras que varía en función del grosor para CST.
6. Los parámetros de deformabilidad corneal que mide el Corvis ST son diferentes al ORA y parece que se relacionan más con la resistencia a la deformación corneal que con las propiedades viscoelásticas corneales.

7. La CH y el CRF se relacionan con el ECC medido con PAQUS y con la REG2 y REG3 del modelo de segmentación corneal.
8. La PIOCor se relaciona con la REG3 y la REG5 del modelo de segmentación corneal, así como los parámetros Apl1time, Apl1vel y Radio corneal proporcionados por el CST.
9. Únicamente la REG3 del modelo de segmentación corneal ha demostrado estar relacionada con Apl2time y Apl2vel.
10. Los parámetros de CST Apl1length, Apl2length, Deformamp y Highcontime no se relacionan con ningún parámetro del modelo de segmentación corneal.

## **ANEXOS**

---





# ANEXO I: RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA



## Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. HCSC-CSTORA - C.I. 13/124-E

09 de mayo de 2013

### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 08/05/2013, acta 5.1/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título: "Concordancia entre la tonometría de no contacto Corvis ST y el analizador de respuesta ocular y su comparación con tonometría de aplanación de Goldmann"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Julián García Feijoó** como investigador principal en el Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 09 de mayo de 2013

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

## ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO



Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Oftalmología

Unidad de Glaucoma

Estudio Clínico: **“Estudio de la presión intraocular y de la biomecánica corneal mediante tecnología Scheimpflug”**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

**Estimado Paciente:**

Este folleto le facilitará información importante acerca de este estudio. Le pedimos que lea detenidamente la información y que pregunte a su médico si hay algo que no está claro o si tiene alguna pregunta.

Se le propone participar en un estudio promovido por el Departamento de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del HCSC. El investigador principal del estudio es el Prof. J. García Feijoo.

**Introducción.**

Las características clínicas del grupo de pacientes en los que usted está incluido se define como un ojo sin patología oftalmológica en el momento actual, ojo con hipertensión intraocular u ojo glaucomatoso.

En este momento en el Hospital Clínico San Carlos se está realizando un estudio para evaluar la correspondencia entre varias pruebas de medida de presión intraocular y pruebas que aportan características biomecánicas corneales.

El Objetivo del presente estudio es evaluar la correspondencia entre los datos obtenidos de las pruebas anteriormente mencionadas.

Un oftalmólogo examinará sus ojos y determinará si usted puede participar en el Estudio. Este examen consta de una evaluación completa del estado de sus ojos. Si usted reúne las condiciones necesarias para participar en el Estudio podrá ser incluido. Si es así

se le realizarán las pruebas el mismo día que acuda a la cita que usted tiene en el servicio de Oftalmología.



Hospital Clínico San Carlos



### **Posibles riesgos y molestias.**

No se le realizará ningún procedimiento quirúrgico o técnica invasiva en su caso. Usted realizará unas pruebas que habitualmente se realizan en las consultas de oftalmología.

### **Beneficios.**

Uno de los beneficios al participar en este Estudio, es contribuir al entendimiento más amplio de la actuación y rendimiento de las pruebas que utilizamos para el diagnóstico y seguimiento de patologías oftalmológicas como el glaucoma.

### **Condiciones de Participación.**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede negarse a participar o puede retirarse de este estudio en cualquier momento sin tener que dar razón alguna por ello. En cualquier

momento durante el estudio, si se detecta cualquier daño o su médico opina que necesita tratamiento médico o que debe retirarse del estudio se le informará debidamente y se procederá en el sentido más adecuado para su diagnóstico y tratamiento.

Aunque los datos serán almacenados y analizados por ordenador, se mantendrá una estricta confidencialidad en todo momento y su historial será anónimo de acuerdo con la Ley 15/99 de Protección de datos de carácter personal. En caso de publicarse los resultados de este estudio, no se utilizará su nombre o sus datos personales.

### **Coordinador o Intermediario.**

En caso de surgir algún interrogante acerca de esta investigación, su participación, o si ha sufrido un daño como consecuencia de este estudio, por favor sírvase contactar con los investigadores.

**Julián García Feijoo, José María Martínez de la Casa o Paula Bañeros al número de teléfono 91.330.39.77.**

## ANEXO III: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS



Hospital Clínico San Carlos



### VISITA DE SELECCIÓN.

Centro del estudio \_ \_ \_

Identificación del paciente: Iniciales \_ \_ \_ \_ Número del paciente \_ \_ \_

Fecha de nacimiento \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ ( dd/mm/aa) Sexo: M o F o

Grupo étnico: caucásico o negro o otro o

Fecha de la última visita: \_ \_ \_ \_ (mm/aa)

### ANTECEDENTES PERSONALES

Indicar la historia clínica conocida

- **GLAUCOMA:**

Antecedentes familiares o primera generación o

- **CARDIOVASCULARES:**

HTA o Insuficiencia cardiovascular o

Insuficiencia coronaria o Enfermedades de la sangre o

Bloqueo auriculoventricular o

En caso afirmativo, indicar \_\_\_\_\_

Otras, indicar \_\_\_\_\_

Lesiones vasculares locales: migraña o Isquemia o

- **PULMONARES:**

Asma o EPOC o

Otras, indicar: \_\_\_\_\_

- **ENDOCRINOLÓGICAS:**

Diabetes o Alteraciones tiroideas o

Otras, indicar \_\_\_\_\_

- **METABÓLICAS:**

- Insuficiencia renal      o      Insuficiencia hepática      o
- **OFTÁLMICAS:**  
Uso de lentes de contacto      o      Sequedad ocular      o

---

## MEDICACIÓN

**Indicar los principales medicamentos tomados de forma regular por el paciente**

Indicar \_\_\_\_\_

---

## ENFERMEDADES ACTUALES OCULARES

No glaucoma ni hipertensión      o

## EXPLORACION OFTALMOLOGICA BASAL:

**Agudeza visual con corrección:**

- OD:

- OI:

**Refractometría y queratometría.**

- OD:

- OI:

**Fondo de ojo:**

- OD:

- OI:

FIRMA CONSENTIMIENTO: SI - NO

## **VISITA ESTUDIO.**

Iniciales paciente.

Número paciente.

Fecha de la visita : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ ( dd/mm/aa/ ).

## **OJO DE ESTUDIO:**

¿Se realiza medida del grosor corneal central con paquimetría ultrasónica?

SI NO.

¿Se realiza tonometría de aplanación de Goldmann?

SI NO.

¿Se realiza medida con tonómetro de aire Corvis ST?

SI NO.

¿Se realiza medida con Analizador de Respuesta Ocular (ORA)?

SI NO.



# **BIBLIOGRAFÍA**

---



# BIBLIOGRAFÍA

- 
- <sup>1</sup> Kanski (2016). Oftalmología Clínica. Barcelona. España. Elsevier
- <sup>2</sup> Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev* 1975;55:383-417.
- <sup>3</sup> McEwen WK. Application of Poiseuille's law to aqueous outflow. *Arch Ophthalmol* 1958;60:290-294.
- <sup>4</sup> Nilsson SFE, Bill A. Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow, in: Kaufman, P.L., Mittag, T.W. (Eds.), *Glaucoma* (ed. P.L. Kaufman, T.W. Mittag). Mosby-Year Book Europe Ltd., 1994.
- <sup>5</sup> Reddy VN. Dynamics of transport systems in the eye. Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:1000-18
- <sup>6</sup> Bill A, Hellsing K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest Ophthalmol* 1965;4:920-926.
- <sup>7</sup> Brubaker RF, Nagataki S, Townsend DJ, Burns RR, Higgins RG, Wentworth W. The effect of age on aqueous humor formation in man. *Ophthalmology* 1981;88:283-8.
- <sup>8</sup> Conti F.(2005). Fisiología médica. Fisiología de órganos y sistemas (p 384). Milano. Italia. Mc Graw Hill
- <sup>9</sup> Kumpulainen T. Immunohistochemical demonstration of carbonic anhydrase isoenzyme C in the epithelium of the human ciliary processes. *Histochemistry* 1983;77:281-4.
- <sup>10</sup> VE Kinsey DR. Chemistry and dynamics of aqueous humor. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1966.

- 
- <sup>11</sup> Alm A, Nilsson SFE. Uveoscleral outflow- a review. *Exp Eye Res* 2009; 88:760-768.
- <sup>12</sup> Johnson M. What controls aqueous humor outflow resistance? *Exp Eye Res* 2006;82:545-557.
- <sup>13</sup> McLaren JW, Brubaker RF. A scanning ocular spectrofluorophotometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1285-93.
- <sup>14</sup> Gottanka J, Johnson DH, Martus P, Lütjen-Drecoll E. Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with changes in the trabecular meshwork. *J Glaucoma* 1997;6: 123-32.
- <sup>15</sup> Krupin T, Oestrich CJ, Bass J, Podos SM, Becker B. Acidosis, alkalosis, and aqueous humor dynamics in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:997-1001
- <sup>16</sup> Krupin T, Bass J, Oestrich C, Podos SM, Becker B. The effect of hyperthermia on aqueous humor dynamics in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1977;83:561-4.
- <sup>17</sup> Kimura R, Honda M. Effect of orally administered hydrocortisone on the rate of aqueous flow in man. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60:584-9.
- <sup>18</sup> Bill A. Effects of atropine on aqueous humor dynamics in the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops*). *Exp Eye Res* 1969;8:284-91.
- <sup>19</sup> Toris CB, Yablonski ME, Wang YL, Hayashi M. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. *Exp Eye Res* 1995;61:649-57.
- <sup>20</sup> Schenker HI, Yablonski ME, Podos SM, Linder L. Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1212-6.

- 
- <sup>21</sup> Toris CB, Tafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1995;102:456-61.
- <sup>22</sup> Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, Akkoyun I, Kamppeter BA. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
- <sup>23</sup> Boyd TA, McLeod LE. Circadian Rhythms of Plasma Corticoid Levels, Intraocular Pressure and Aqueous Outflow Facility in Normal and Glaucomatous Eyes. *Ann N Y Acad Sci* 1964;117:597-613.
- <sup>24</sup> Leydhecker W, Akiyama K, Neumann HG. [Intraocular pressure in normal human eyes]. *Klin MonblAugenheilkd Augenartz Fortbild* 1958; 133:662-70.
- <sup>25</sup> Kashgarian M, Packer H, Deutsch AR, Deweese MW, Lewis PM. The frequency distribution of intraocular pressure by age and sex groups. *JAMA* 1966;197:611-
- <sup>26</sup> Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 637-640.
- <sup>27</sup> Berry V, Drance SM, Wiggins RL, Schulzer M. A study of the errors of applanation tonometry and tonography on two groups of normal people. *Can J Ophthalmol* 1966; 1: 213-220.
- <sup>28</sup> Lee AJ, Rohtchina E, Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. *Am J Ophthalmol* 2004;137:380-2.
- <sup>29</sup> Asrani S, Zeimer R, Wilenski J, Gieser D, Vitele S, Lindenmuth. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma*. 2000; 9: 134-142.

- 
- <sup>30</sup> Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry.]. *Ophthalmologica* 1957;134:221-42.
- <sup>31</sup> Iester M, Mermoud A, Achache F et al. New Tonopen XL: comparison with the Goldmann tonometer *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 1):52-8.
- <sup>32</sup> Bergwek KL, Kodsi SR. Latex allergy associated with the latex cover on the TonoPen. *Am J Ophthalmol* 1999;127:91.
- <sup>33</sup> Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijoó J, castillo A, García-Sánchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4578-4580.
- <sup>34</sup> Chui WS, Lam A, Chen D et al. The influence of Corneal Properties on Rebound Tonometry. *Ophthalmology* 2007; 14.
- <sup>35</sup> ML Salvetat, M Zeppieri, F Miani, Comparison of iCare tonometer and Goldmann applanation tonometry in normal corneas and in eyes with automated lamellar and penetrating keratoplasty *Eye (Lond)*. 2011;25(5):642-50.
- <sup>36</sup> Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, et al. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas *Cornea*. 2013;32(3):313-8.
- <sup>37</sup> Asrani S, Chatterjee A, Wallace DK, Santiago-Turla C, Stinnett S. Evaluation of the Icare rebound tonometer as a home intraocular pressure monitoring device. *J Glaucoma*. 2011; 20 (2):74-9
- <sup>38</sup> Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N: Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol* 23:4, 2004
- <sup>39</sup> Wang AS, Alencar LM, Weinreb RN, Tafreshi A et al.. Repeatability and reproducibility of Goldmann applanation, dynamic contour, and ocular response

---

analyzer tonometry. J Glaucoma. 2013 ;22(2):127-32.

<sup>40</sup> KaufmannC, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of Dynamic Contour Tonometry with Goldmann Applanation Tonometry. Invest Ophtalm Vis Sci 2004; 45: 3118-3121.

<sup>41</sup> Martinez-de-la-Casa JM, García-Feijoó J, Vico E, Fernández-Vidal A, Benítez del Castillo JM, Wasfi M, García-Sánchez J. Effect of corneal thickness on dynamic contour , rebound, and goldmann tonometry. Ophthalmology 2006; 113: 2156-62

<sup>42</sup> Mangouritsas G1, Mourtzoukos S, Mantzounis A, et al. Comparison of Goldmann and Pascal tonometry in relation to corneal hysteresis and central corneal thickness in nonglaucomatous eyes. Clin Ophthalmol. 2011;5:1071-7

<sup>43</sup> Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assesment of the pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. J Cataract Refract Surg. 2004; 30: 746-751.

<sup>44</sup> Méndez-Hernández C, Arribas-Pardo P, Cuiña-Sardiña R et al. Measuring Intraocular Pressure in Patients With Keratoconus With and Without Intrastromal Corneal Ring Segments. J glaucoma 2016.

<sup>45</sup> Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, et al. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas Cornea. 2013;32(3):313-8.

<sup>46</sup> Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Fernandez-Vidal A, Mendez-Hernandez C, Garcia-Sanchez J. Ocular response analyzer versus Goldmann applanation tonometry for intraocular pressure measurements. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006;47:4410-4.

- 
- <sup>47</sup> Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006;15:364-70.
- <sup>48</sup> Hong J, Xu J, Wei A, Deng S, Cui X, Yu X, Sun X. A new Tonometer—the Corvis ST Tonometer Clinical Comparison with Non-contact, and Goldmann Applanation Tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013, 12-10984
- <sup>49</sup> Lanza M, Cennamo C, Iaccarino S, Romano V et al. Evaluation of corneal deformation analyzed with a Scheimpflug based device. *Cont Lens Anterior Eye* 2015;38:89-93.
- <sup>50</sup> Hon Y, Lam A. Corneal Deformation Measurement Using Scheimpflug Noncontact Tonometry. *Optom Vis Sci*. 2013;90(1))
- <sup>51</sup> Valbon BF, Ambrosio R Jr, Fontes BM, Luz A et al Ocular biomechanical metrics by CorVis ST in healthy Brazilian patients. *J Refract Surg*; 30:468-473
- <sup>52</sup> Lanza M, Iaccarino S Cennamo M, Romano V et al. Comparison between Corvis and other tonometers in healthy eyes.. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 94-98.
- <sup>53</sup> Moreno Montañés, J., Sabater Gonzalvo, A. and Bonet Farriol, E. (2013). Córnea y glaucoma. In: J. García Sánchez, F. Honrubia López, J. García Feijoó and L. Pablo Júlvez, ed., *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*, 1st ed. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología, pp.29-32.
- <sup>54</sup> Schiøtz H. Tonometry. *Br J Ophthalmol* 1920; 4: 201-210.
- <sup>55</sup> Allingham RR, Freedman S, Moroi S, Shafranov G. Shields' textbook of glaucoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1-190.
- <sup>56</sup> Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. Atlas de oftalmología clínica. Madrid: Ediciones Harcourt, S. A; 2004: 6.2-6.7.



- 
- <sup>57</sup> Fawcett DW. Tratado de histología. Madrid: Interamericana, División de McGraw-Hill; 1995: 950-955.
- <sup>58</sup> Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. Arch Soc Esp Oftalmol 2011; 86: 73-76.
- <sup>59</sup> Sedaghat MR, Daneshvar R, Kargozar A, Derakhshan A, Daraei M. Comparison of central corneal thickness measurement using ultrasonic pachymetry, rotating Scheimpflug camera, and scanning-slit topography. Am J Ophthalmol 2010; 150: 780- 789.
- <sup>60</sup> La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S. Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. Arch Ophthalmol 2001;119:23-7.
- <sup>61</sup> Gunvant P, Broadway DC, Watkins RJ. Repeatability and reproducibility of the BVI ultrasonic Pachymeter. Eye 2003; 17: 825-828.
- <sup>62</sup> Williams R, Fink BA, King-Smith PE, Mitchell GL. Central corneal thickness measurements: using an ultrasonic instrument and 4 optical instruments. Cornea 2011 Nov; : 1238-1243.
- <sup>63</sup> Tam ES, Rootman DS. Comparison of central corneal thickness measurements by specular microscopy, ultrasound pachymetry, and ultrasound biomicroscopy. J Cataract Refract Surg 2003; 29: 1179-1184.
- <sup>64</sup> Gorgun E, Yenerel NM, Dinc UA, Oncel B, Kucumen RB, Oral D, Ciftci F. Comparison of non-contact methods for the measurement of central corneal thickness. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011; 42: 400-407.
- <sup>65</sup> Huang JY, Pekmezci M, Yaplee S, Lin S. Intra-examiner repeatability and agreement of corneal pachymetry map measurement by time-domain and

---

Fourier- domain optical coherence tomography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248: 1647-1656.

<sup>66</sup> Li Y, Tang M, Zhang X, Salaroli CH, Ramos JL, Huang D. Pachymetric mapping with Fourier-domain optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg. 2010; 36: 826-831.

<sup>67</sup> Jonuscheit S, Doughty MJ. Repeatability of central corneal thickness measures by Orbscan pachymetry for right and left eyes. Eye Contact Lens 2009; 35: 20-25.

<sup>68</sup> Paul T, Lim M, Starr CE, Lloyd HO, Coleman DJ, Silverman RH. Central corneal thickness measured by the Orbscan II system, contact ultrasound pachymetry, and the Artemis 2 system. J Cataract Refract Surg 2008; 34: 1906-1912.

<sup>69</sup> Moreno-Montañés J, Gosende I, Caire J, García-Granero M. Comparison of the new rebound tonometer IOPen and the Goldmann tonometer, and their relationship to corneal properties. Eye 2011; 25: 50-6.

<sup>70</sup> Gros-Otero J, Arruabarrena-Sánchez C, Teus M. Central corneal thickness in a healthy Spanish population. Arch Soc Esp Oftalmol 2011; 86: 73-76.

<sup>71</sup> Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002; 120: 714-720.

<sup>72</sup> Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. Ophthalmology 1995; 102: 1810-1812.

<sup>73</sup> Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol. 1993 15;115:592-6

<sup>74</sup> Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol. 1993 15;115:592-6.

- 
- <sup>75</sup> Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(5):868-75
- <sup>76</sup> Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3262-68.
- <sup>77</sup> Lavilla García L. Biomecánica corneal en cirugía LASIK. Tesis Doctoral 2013.
- <sup>78</sup> Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech* 1996;29:931-42.
- <sup>79</sup> Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res* 2002;74:473-82.
- <sup>80</sup> Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis. *Cornea* 2000;19:417-20.
- <sup>81</sup> Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res* 2002;74:473-82.
- <sup>82</sup> Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol* 2002;134:689-95.
- <sup>83</sup> Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* 2001;85:437-43.
- <sup>84</sup> Hassell JR, Schrecengost PK, Rada JA, SundarRaj N, Sossi G, Thoft RA. Biosynthesis of stromal matrix proteoglycans and basement membrane

---

components by human corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:547-57.

<sup>85</sup> Boote C, Dennis S, Newton RH, Puri H, Meek KM. Collagen fibrils appear more closely packed in the prepupillary cornea: optical and biomechanical implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2941-8.

<sup>86</sup> Lieberman DM, Grierson JW. The lids influence on corneal shape. *Cornea* 2000;19:336-42.

<sup>87</sup> Yasuda A. Changes in corneal curvature in accommodation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1297-301.

<sup>88</sup> Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffart GU. "Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera". *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32:456-459.

<sup>89</sup> Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, et al. Repeatability and Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurement With Pentacam, Orbscan, and Ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 892-899.

<sup>90</sup> Ciolino JB, Belin MW. "Changes in the posterior cornea after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy". *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1426-1431.

<sup>91</sup> Chamberlain W, Omid N, Lin A, Farid M, Gaster RN, Steinert RF. Comparison of Corneal Surface Higher-Order Aberrations After Endothelial Keratoplasty, Femtosecond Laser-Assisted Keratoplasty, and Conventional Penetrating Keratoplasty. *Cornea*. 2012; 31 (1): 6-13.

- 
- <sup>92</sup> Muftuoglu O, Prasher P, Bowman RW, McCulley J, Vinod Mootha V. Corneal Higher-Order Aberrations after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Ophthalmology*. 2010; 117 (5): 878-884.
- <sup>93</sup> Rüfer F, Schröder A, Arvani MK, Erb C. Central and peripheral corneal pachymetry--standard evaluation with the Pentacam system. *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222: 117-122.
- <sup>94</sup> Manual de Instrucciones Pentacam. Sistema de análisis y evaluación para el segmento anterior ocular. (Oculus, Lynwood, WA, USA).
- <sup>95</sup> Wegener A, Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye--a review. *Klin Monbl Augenheilkd* 2001; 218: 67-77.
- <sup>96</sup> Huebscher H, Fink W, Steinbrück D, Seiler T. Scheimpflug records without distortion--a mythos? *Ophthalmic Res* 1999; 31: 134-139.
- <sup>97</sup> Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, et al. "Anterior segment biometry with the Pentacam: Comprehensive assessment of repeatability of automated measurements". *J Cataract Refract Surg*. 2008. Vol.34 p.103-113.
- <sup>98</sup> Morcillo R, Muñoz F, Durán S. La cámara Scheimpflug rotacional Pentacam. [En línea]. Actualizaciones tecnológicas en oftalmología. [Septiembre 2012]. Disponible en: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-4/06d-04.htm>.
- <sup>99</sup> Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 262-7
- <sup>100</sup> Chatterjee A, Shah S, Bessant DA, Naroo SA, Doyle SJ. Reduction in intraocular pressure after excimer laser photorefractive keratectomy. Correlation with pretreatment myopia. *Ophthalmology* 1997 ;104:355-359

- 
- <sup>101</sup> Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1137-1141
- <sup>102</sup> Salim S, Du H, Wan J. Comparison of intraocular pressure measurements and assessment of intraobserver and interobserver reproducibility with the portable ICare rebound tonometer and Goldmann applanation tonometer in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2013;22:325-329
- <sup>103</sup> Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, Asrani S, Jones S, Freedman SF. Icare rebound tonometry in children with known and suspected glaucoma. *J AAPOS*. 2011 Apr; 15(2):153-7.
- <sup>104</sup> Tamcelik N, Atalay E, Cicik E, Ozkok A. Comparability of Icare Pro rebound tonometer with Goldmann applanation and noncontact tonometer in a wide range of intraocular pressure and central corneal thickness. *Ophthalmic Res*. 2015;54(1):18-25.
- <sup>105</sup> Güler M, Bilak S, Bilgin B, Simsek A, Capkin M, Hakim Reyhan A. Comparison of intraocular pressure measurements obtained by Icare PRO rebound tonometer, Tomey FT-1000 noncontact tonometer, and Goldmann applanation tonometer in healthy subjects. *J Glaucoma* 2015; 24(8):613-8.
- <sup>106</sup> Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(12):5337-5347.

- 
- <sup>107</sup> Chan M, Grossi C, Khawaja A, Yip J, Khaw KT, Patel P, Khaw PT et al. Associations with intraocular pressure in a large cohort. *Ophthalmology* 2016; 123:771-782.
- <sup>108</sup> Ehrlich JR, Radcliffe NM, Shimmyo M. Goldmann applanation tonometry compared with corneal-compensated intraocular pressure in the evaluation of primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:52.
- <sup>109</sup> Yaokeda K, Fukushima A, Shirakashi M, Fukuchi T. Comparison of intraocular pressure adjusted by central corneal thickness or corneal biomechanical properties as measured in glaucomatous eyes using noncontact tonometers and the Goldmann applanation tonometer. *Clin Ophthalmol* 2016;10:829-34.
- <sup>110</sup> Bao F, Huang Z, Huang J, Wang J, Deng M, Li L et al. Clinical evaluation of methods to correct intraocular pressure measurements by the Goldmann applanation tonometer, Ocular response analyzer, and Corvis ST tonometer for the effects of corneal stiffness parameters. *J glaucoma* 2016, 25(6): 510-519.
- <sup>111</sup> Smedowski A, Weglarz D, Tarnawska D, Kaarniranta K, Wylegala E. Comparison of three intraocular pressure measurement methods including biomechanical properties of the cornea. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:666-673.
- <sup>112</sup> Streho M, Dariel R, Giraud J-M, et al. : [Evaluation of the Ocular Response Analyzer in ocular hypertension, glaucoma, and normal populations. Prospective study on 329 eyes]. *J Fr Ophtalmol* 2008, 31:953-60.
- <sup>113</sup> Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography system. *J cataract Refract Surg.* 2000;26(2):222-228.

- 
- <sup>114</sup> Barkana Y, Gerber Y, Elbaz U et al. Central corneal thickness measurement with the Pentacam Scheimpflug system, optical low-coherence reflectometry pachymeter, and ultrasound pachymetry. *J cataract Refract Surg*. 2005; 31(9): 1729-1735.
- <sup>115</sup> Ali NQ, Patel DV, McGhee CNJ. Biomechanical responses of healthy and keratoconic corneas measured using a noncontact scheimpflug-based tonometer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(6):3651-3659.
- <sup>116</sup> Hon Y, Lam AKC. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optometry and Vis Sci* 2013; 90(1).
- <sup>117</sup> Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, Szalai E, Berta A, Modis L. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *J Refract Surg* 2013;29(8): 558-563.
- <sup>118</sup> Steinberg J, Mehlan J, Frings A, Druchkiv V, Richard G, Katz T, Linke SJ. Pachymetrie und Augeninnendruckmessung mittels Corneal-Visualization-Scheimpflug-Technologie (Corvis ST). Ein klinischer Vergleich zum Goldstandard. *Ophthalmologe* 2015; 112:770-777
- <sup>119</sup> Yu A, Zhao W, Savini G, Huang Z, Bao F, Lu W, Wang Q, Huang J. Evaluation of central corneal thickness using corneal dynamic Scheimpflug analyzer Corvis ST and comparison with Pentacam rotating Scheimpflug system and ultrasound pachymetry in normal eyes. *J Ophthalmol* 2015.
- <sup>120</sup> Kotecha A, White ET, Shewry JM et al. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1572-1575.



- 
- <sup>121</sup> Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J cataract Refract Surg.* 2005;31:146-155.
- <sup>122</sup> Kwon TH, Ghaboussi J, Pecknold DA et al. Effect of cornea material stiffness on measured intraocular pressure. *J Biomech.* 2008;41:1707-1713.
- <sup>123</sup> Wolfs RC, Klaver CC, Vingerking JR et al. Distribution of central corneal thickness and its associations with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J ophthalmol.* 1997;123:767-772.
- <sup>124</sup> Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath DF, et al. Intraocular pressure. The Hague, The Netherlands: Kluger Publications; 2007.
- <sup>125</sup> Ehlers N, Hansen FK, Aasved H. Biometric correlations of corneal thickness. *Acta ophthalmol* 1975; 53 (4): 652-9.
- <sup>126</sup> Clement CI, Parker DG, Goldberg I. Intra-ocular pressure measurement in a patient with a thin, thick or abnormal cornea. *Open Ophthalmol J.* 2016, 29;10:35-43.
- <sup>127</sup> Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993;38:1-30
- <sup>128</sup> Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44,367-408
- <sup>129</sup> Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Mathematical Biol* 1999, 61:551-572

- 
- <sup>130</sup> Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Variability in biomechanical properties of the fibrous tunic of the eye in a healthy population. *Vestn Oftalmol* 201; 131 (5): 20-4.
- <sup>131</sup> Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J cataract Refract Surg*. 2005;31(1):156-162.
- <sup>132</sup> Tejwani S, Shetty R, Kurien M, Dinakaran S, Ghosh A, Roy AS. Biomechanics of the cornea evaluated by spectral analysis of waveforms from ocular response analyzer and Corvis-ST. *PLoS One*. 2014;9(8):e97591
- <sup>133</sup> Bak-Nielsen S, Pedersen IB, Ivarsen A, Hjortdal J. Repeatability, reproducibility, and age dependency of dynamic Scheimpflug based pneumotonometer and its correlation with a dynamic bidirectional pneumotonometry device. *Cornea*. 2015;34:71-77.
- <sup>134</sup> Pérez Batolomé F, Martínez de la Casa JM, Camacho Bosca I, Sáenz Francés F et al. Correlating Corneal Biomechanics and Ocular Biometric Properties with Lamina Cribosa Measurements in healthy subjects. *Semin Ophthalmol*. 2016:e1-8
- <sup>135</sup> Tian L, Wang D, Wu Y, MenCo X, Chen B, Ge M, Huang Y. Corneal biomechanical characteristics measured by the Corvis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(5):e317-24.
- <sup>136</sup> Salvat ML, Zeppieri M, Tosoni C, Felletti M, Grasso L, Brusini P. Corneal deformation parameters provided by the Corvis-ST Pachy-Tonometer in healthy subjects and glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2015;24(8):568-74.

- 
- <sup>137</sup> Tewani S, Devi S, Dinakaran S et al. Diagnostic efficacy of normalization of corneal deformation variables by the intraocular pressure in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:1082-1086.
- <sup>138</sup> Wang W, Du S, Zang X. Corneal deformation response in patients with primary open-angle glaucoma and in healthy subjects analyzed by Corvis ST. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5557-5565.
- <sup>139</sup> Joda A, Sefat SM, Kook D et al. Development and validation of a correction equation for Corvis ST tonometry. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2016;19(9): 943-53
- <sup>140</sup> Beutelspacher SC, Serbecic N, Scheuerle AF. Assessment of central corneal thickness using OCT, ultrasound, optical low coherence reflectometry and Scheimpflug pachymetry. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21: 132-137.
- <sup>141</sup> Sáenz-Francés F, García-Feijó J, Jañez L et al. Comparing corneal variables in healthy subjects and patients with primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52 (6):3683-88
- <sup>142</sup> Rüfer F, Westphal S, Erb C. Comparison of central and peripheral corneal thicknesses between normal subjects and patients with primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007; 224: 636-640.
- <sup>143</sup> Jordan JF, Joergens S, Dinslage S, Dietlein TS, Krieglstein GK. Central and paracentral corneal pachymetry in patients with normal tension glaucoma and ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 177-182.

---

<sup>144</sup> Amaral WO, Teixeira RM, Alencar LM, Cronemberger S, Calixto N. Central and peripheral corneal thickness: influence on the iop measurement by Tonopen. *Arq Bras Oftalmol* 2006; 69: 41-45.

<sup>145</sup> Mohamed-Noor J, Bochmann F, Siddiqui MA, Atta HR, Leslie T, Maharajan P, Wong YM, Azuara-Blanco A. Correlation between corneal and scleral thickness in glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18: 32-36.